

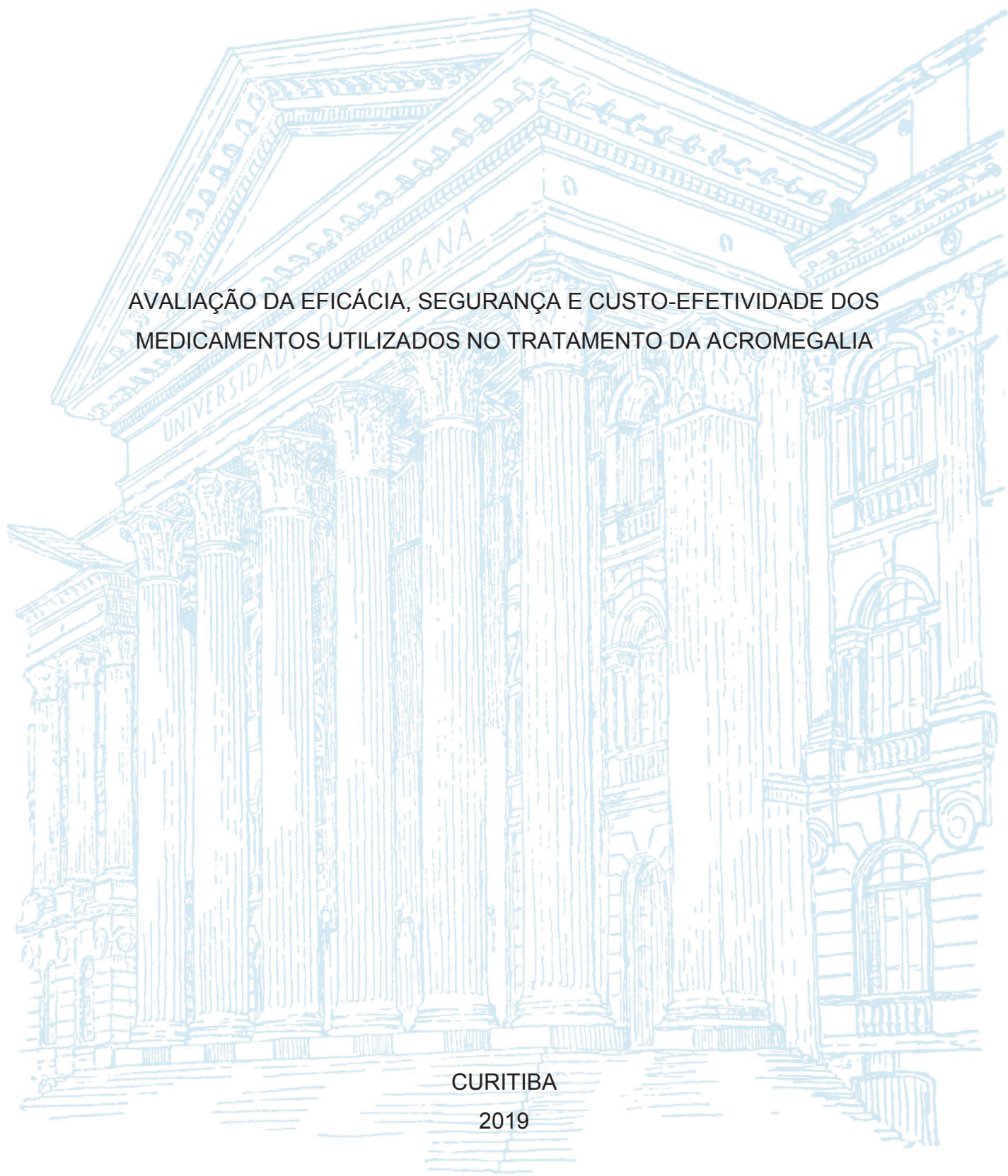
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETÍCIA PAULA LEONART GARMATTER

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DOS  
MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA

CURITIBA

2019



LETÍCIA PAULA LEONART GARMATTER

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DOS  
MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2019

Garmatter, Letícia Paula Leonart

Avaliação da eficácia, segurança e custo-efetividade dos medicamentos utilizados no tratamento da acromegalia [recurso eletrônico] / Letícia Paula Leonart Garmatter – Curitiba, 2019.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

1. Acromegalia. 2. Revisão sistemática . 3. Meta-análise. 4. Custo-efetividade. 5. Custo-utilidade. I. Pontarolo, Roberto. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 616.4

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **LETICIA PAULA LEONART GARMATTER** intitulada: **AValiação DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO-EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa. A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 12 de Dezembro de 2019.

ROBERTO PONTAROLO  
Presidente da Banca Examinadora

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO SANCHES  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

FLAVIA MORI SARTI  
Avaliador Externo (ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES)

INAJARA ROTTA  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Dr. Roberto Pontarolo, que me acompanha e me guia desde os tempos de graduação e sempre confiou em mim. Obrigada por sempre estar disponível durante toda essa jornada de quase uma década.

Agradeço ao meu supervisor na Universidade de Toronto, Dr. Murray Krahn, por ter me recebido amistosamente no Canadá e ter proporcionado 10 meses de intenso aprendizado.

Agradeço a todos os colegas do GEATS e do CEB pela amizade ao longo destes anos, o que com certeza deixou o trabalho mais leve.

Agradeço ao Bruno, Fernanda, Helena e Vinícius pela contribuição direta ao meu projeto de doutorado e à elaboração dos artigos. Agradeço também ao Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimós, da Universidade de Lisboa, pelas sugestões e revisões dos artigos.

Agradeço aos colegas da Universidade de Toronto que me receberam no Canadá, principalmente aos Raf(ph)aeis pela amizade durante esse ano fora.

Agradeço aos meus pais, Jussara e Paulo, pela educação que me proporcionaram e por sempre me incentivarem a continuar estudando.

Agradeço ao meu marido, Pietro, por ser o melhor companheiro que eu poderia ter, e por (genuinamente) se interessar pelos meus papos sobre meta-análise e Markov.

Agradeço a todos os amigos e familiares que foram compreensivos quando eu dizia “não posso, tenho um monte de coisa do doutorado para fazer” e que compartilharam as alegrias das conquistas atingidas ao longo desses quatro anos.

Agradeço a Deus pela minha vida e vontade de aprender.

Agradeço a CAPES pelas bolsas de estudos de doutorado e de doutorado sanduíche.

Agradeço ao ELAP (*Emerging Leaders in the Americas Program*) pela bolsa de estudos que me permitiu estender minha estada no Canadá e aprofundar meus conhecimentos.

*Sucesso consiste em ir de fracasso em fracasso sem nunca perder o entusiasmo.*

*Winston Churchill.*



## RESUMO

A acromegalia é uma doença endócrina rara geralmente causada por um tumor hipofisário hipersecretor de hormônio do crescimento. O excesso desse hormônio causa aumento das extremidades e organomegalia, características que contribuem para a redução da qualidade e do tempo de vida dos pacientes. Normalmente, a primeira abordagem terapêutica é cirúrgica. Como em alguns casos o procedimento pode não ser curativo, tratamento medicamentoso de alto custo, de uso contínuo, é empregado em seguida. Considerando o exposto, o objetivo desta tese foi comparar os medicamentos utilizados no tratamento da acromegalia em relação à eficácia, segurança e custo-efetividade. Uma revisão sistemática seguida por meta-análise em rede foi conduzida para comparar a eficácia e segurança dos medicamentos avaliados por ensaios clínicos randomizados. Os resultados sugerem que as drogas que apresentam maior probabilidade de resultar no controle da doença são pegvisomanto e pasireotida, com 73,4% e 73,0%, respectivamente, na análise SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*). Não foi possível realizar meta-análises para desfechos de segurança, mas, em geral, eventos adversos leves foram relatados. Considerando-se a eficácia promissora do pegvisomanto e as publicações recentes de estudos de vida real, uma revisão sistemática seguida por meta-análise de estudos observacionais longitudinais de braço único foi conduzida. Os dados de mundo real indicam que a efetividade do pegvisomanto não é tão alta quanto o mostrado em ensaios clínicos: a taxa de controle da doença foi de aproximadamente 61%, pelo menos 25% menor do que o relatado em estudos intervencionais. Por outro lado, o controle da doença se mostrou estável ao longo dos anos e poucos eventos adversos foram descritos. A fim de se estimar a relação de custo-efetividade dos medicamentos usados no tratamento da acromegalia, primeiramente uma revisão sistemática de estudos econômicos comparativos foi realizada. De forma geral, há pouca transparência em relação aos modelos e dados empregados. Além disso, a maioria dos estudos não utilizou desfechos de qualidade de vida, e alguns empregaram horizontes temporais pouco adequados à característica crônica da doença. Em seguida, uma análise de custo-utilidade foi realizada utilizando-se um modelo de coorte de transição de estados de Markov. O modelo foi executado probabilisticamente (simulações de Monte Carlo) com 100.000 iterações, com a população percorrendo o modelo até morrer ou atingir 79 anos, o que acontecesse primeiro. A perspectiva do Sistema Único de Saúde foi adotada, e taxa de desconto de 5% ao ano foi empregada. Os resultados mostraram que a única estratégia com potencial para ser custo-efetiva é lanreotida autogel sem tratamento medicamentoso subsequente em caso de falha, cuja razão de custo-efetividade incremental em relação a nenhum tratamento foi estimada em R\$ 112.036 por ano de vida ajustado pela qualidade. De acordo com a análise de valor da informação, há elevada incerteza associada aos parâmetros, que está praticamente toda concentrada nos valores de utilidade. Sendo assim, estudos futuros devem ser focados em adquirir dados de qualidade de vida, a fim de que resultados mais robustos e confiáveis sejam obtidos a partir de análises de custo-efetividade.

Palavras-chave: acromegalia; revisão sistemática; meta-análise; custo-efetividade; custo-utilidade.

## ABSTRACT

Acromegaly is a rare endocrine disease usually caused by a hypersecretory growth hormone pituitary tumor. Excess of this hormone causes increased extremities and organomegaly, characteristics that contribute to a reduction in quality of life and life expectancy of patients. Usually, the first therapeutic approach is surgery. Because in some cases this procedure may not be curative, lifelong high-cost drug treatment is employed next. Considering the above, the objective of this thesis was to compare the drugs used to treat acromegaly concerning their efficacy, safety, and cost-effectiveness. A systematic review followed by network meta-analysis was conducted to compare the efficacy and safety of drugs evaluated in randomized controlled trials. The results suggested that the drugs most likely to result in disease control are pegvisomant and pasireotide, with 73.4% and 73.0%, respectively, in the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) analysis. Meta-analyses could not be performed for safety outcomes, but in general, mild adverse events were reported. Given the promising efficacy of pegvisomant and recent publications based on real-world evidence, a systematic review followed by meta-analysis of single-arm longitudinal observational studies was conducted. Real-world data indicated that pegvisomant's effectiveness is not as high as that shown in clinical trials: the disease control rate was approximately 61%, at least 25% lower than the values reported in interventional studies. On the other hand, disease control was stable over the years and few adverse events were described. In order to estimate the cost-effectiveness of drugs used to treat acromegaly, a systematic review of comparative economic studies was first performed. In general, there is a lack of transparency regarding the models and data employed. In addition, most of the studies did not use quality of life outcomes and some chose time horizons that are inadequate to the chronic feature of the disease. Then, a cost-utility analysis was performed using a Markov state transition cohort model. The model was run probabilistically (Monte Carlo simulations) with 100,000 iterations, with the population running the model to death or 79 years, whichever came first. The Unified Health System perspective was adopted, and a 5% per year discount rate was employed. The results showed that the only strategy with the potential to be cost-effective is lanreotide autogel followed by no other drug in case of failure, whose incremental cost-effectiveness ratio was estimated at R\$ 112,036 per quality-adjusted life year compared to no treatment. According to the value of information analysis, there is high uncertainty associated with the parameters, which is mostly concentrated on utility values. Therefore, future studies should focus on acquiring quality of life data, thus, more robust and reliable results can be obtained from cost-effectiveness analyses.

**Keywords:** acromegaly; systematic review; meta-analysis; cost-effectiveness.



## LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – PIRÂMIDE HIERÁRQUICA DE EVIDÊNCIA TRADICIONAL. ....	34
FIGURA 2 – NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA. ....	35
FIGURA 3 – EXEMPLO DE GRÁFICO DE FLORESTA. ....	39
FIGURA 4 – ESQUEMA EXEMPLIFICANDO O PROCESSO DE ESTIMATIVA DE EFEITO INDIRETA. ....	46
FIGURA 5 – ESQUEMA DA ESTRUTURA DE UM MODELO DE MARKOV. ...	55
FIGURA 6 – PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE. ....	56
FIGURA 7 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS. ....	65
FIGURA 8 – GRÁFICO DO RISCO DE VIÉS. ....	69
FIGURA 9 – RISCO DE VIÉS POR ESTUDO. ....	69
FIGURA 10 – REDE DE COMPARAÇÕES INCLUÍDAS NA ANÁLISE. ....	70
FIGURA 11 – RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE. ....	70
FIGURA 12 – ANÁLISE SUCRA. ....	71
FIGURA 13 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE. ....	72
FIGURA 14 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS ENVOLVENDO PEGVISOMANTO. ....	83
FIGURA 15 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES PARA O DESFECHO NÚMERO DE PACIENTES QUE ATINGIRAM CONTROLE DE IGF-1 USANDO PEGVISOMANTO. ....	89
FIGURA 16 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES PARA DESFECHOS DE SEGURANÇA. ....	91
FIGURA 17 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE ESTUDOS ECONÔMICOS COMPARATIVOS. ....	99
FIGURA 18 – DIAGRAMA DE TRANSIÇÃO DE ESTADOS PARA O MODELO DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ACROMEGALIA. ....	122
FIGURA 19 – GRÁFICO DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS RESULTADOS DO CENÁRIO CASO BASE. ....	131
FIGURA 20 – GRÁFICO DE DISPERSÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE. ....	132
FIGURA 21 – CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE. ...	133
FIGURA 22 – VALOR ESPERADO DA INFORMAÇÃO PERFEITA PARCIAL POR PESSOA. ....	136

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS.....	67
TABELA 2 – ESCORE DE JADAD DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	68
TABELA 3 – ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA POR NODE-SPLITTING. ....	71
TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS. ....	85
TABELA 5 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS (ESCALA NEW CASTLE-OTTAWA).....	88
TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS ECONÔMICOS COMPARATIVOS.....	101
TABELA 7 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS ECONÔMICOS. ....	113
TABELA 8 – PARÂMETROS DO CENÁRIO CASO BASE. ....	125
TABELA 9 – CUSTOS DE MONITORAMENTO DETALHADOS. ....	127
TABELA 10 – DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO PARA A ANÁLISE DE VALOR DA INFORMAÇÃO.....	129
TABELA 11 – RESULTADOS DA ANÁLISE CASO BASE PARA TODAS AS ESTRATÉGIAS. ....	130
TABELA 12 – RESULTADOS DO CENÁRIO CASO BASE.....	131
TABELA 13 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CENÁRIOS.....	134
TABELA 14 – VALOR ESPERADO PARA SE REMOVER TODA A INCERTEZA DE DECISÃO.....	135

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	- Agonista dopaminérgico
ADDIS	- <i>Aggregate Data Drug Information System</i>
ATS	- Avaliação de tecnologias em saúde
ARGH	- Antagonista dos receptores de GH
AS	- Análogo da somatostatina
BPS	- Banco de Preços em Saúde
CMED	- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CAB	- Cabergolina
CHEERS	- <i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
CONSORT	- <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
DIC	- <i>Deviance information criteria</i>
DM2	- Diabetes mellitus tipo 2
EA	- Evento adverso
ECR	- Ensaio clínico randomizado
EUA	- Estados Unidos da América
EVPI	- <i>Expected value of perfect information</i>
EVPPi	- <i>Expected value of partial perfect information</i>
GH	- Hormônio do crescimento
GHR	- Receptor do hormônio do crescimento
GHRH	- Hormônio regulador do hormônio de crescimento
IC	- Intervalo de confiança
ICER	- Razão de custo-efetividade incremental
ICMS	- Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
ICr	- Intervalo de credibilidade
ISPOR	- <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
IGF-1	- Fator de crescimento insulina símile tipo 1
IGFBP-3	- Proteína ligante de IGF-1 tipo 3

IGF-R1	- Receptor do fator de crescimento insulina símile tipo 1
IPC	- �ndice de Preços ao Consumidor
LAN	- Lanreotida
LAR	- <i>Long acting release</i>
MCMC	- Monte Carlo via Cadeias de Markov
MOOSE	- <i>Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology</i>
MS	- Ministério da Saúde
NOS	- Newcastle-Ottawa
OCT	- Octreotida
OR	- <i>Odds ratio</i>
PAS	- Pasireotida
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PEG	- Pegvisomanto
PIB	- Produto interno bruto
PRISMA	- <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PSRF	- <i>Potential scale reduction factor</i>
QALY	- Anos de vida ajustados pela qualidade
RCE	- Radiocirurgia estereotáxica
RM	- Ressonância magnética
RR	- Risco relativo
RS	- Revisão sistemática
SAVI	- <i>Sheffield Accelerated Value of Information</i>
SIGTAP	- Sistema de Gerenciamento de Procedimentos, Medicamentos e �rteses, Próteses e Medicamentos do Sistema �nico de Saúde
SMR	- <i>Standardized mortality ratio</i>
SUCRA	- <i>Surface under the cumulative ranking curve</i>
SUS	- Sistema �nico de Saúde
TGD	- Tolerância à glicose diminuída
TTOG	- Teste de tolerância oral � glucose
VOI	- <i>Value of information</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
3.1 ACROMEGALIA .....	18
3.1.1 Fisiologia do hormônio do crescimento .....	18
3.1.2 Etiologia da acromegalia .....	20
3.1.3 Manifestações clínicas .....	21
3.1.4 Principais complicações sistêmicas .....	22
3.1.4.1 Complicações cardiovasculares .....	22
3.1.4.2 Complicações respiratórias .....	23
3.1.4.3 Complicações neoplásicas .....	24
3.1.4.4 Complicações metabólicas .....	24
3.1.4.5 Complicações articulares .....	25
3.1.5 Diagnóstico .....	25
3.1.6 Tratamentos .....	27
3.1.6.1 Tratamento cirúrgico .....	28
3.1.6.2 Tratamentos medicamentosos .....	29
3.1.6.3 Análogos da somatostatina .....	30
3.1.6.4 Agonistas dopaminérgicos .....	32
3.1.6.5 Antagonista do receptor de GH .....	32
3.1.6.6 Radioterapia .....	33
3.2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....	33
3.2.1 Revisão sistemática .....	36
3.2.2 Meta-análise .....	38
3.2.2.1 Apresentação dos resultados de uma meta-análise .....	38
3.2.2.2 Medidas de efeito .....	40
3.2.2.3 Modelos de efeitos fixo e aleatórios .....	41
3.2.2.4 Heterogeneidade .....	42
3.2.2.5 Métodos meta-analíticos .....	44
3.2.2.6 Meta-análise em rede .....	45

3.2.3 Avaliações econômicas em saúde .....	49
3.2.3.1 Tipos de avaliações econômicas comparativas em saúde .....	50
3.2.3.2 Custos .....	52
3.2.3.3 Taxa de desconto .....	53
3.2.3.4 Análise de decisão em avaliações econômicas em saúde .....	54
3.2.3.5 Interpretação da análise de custo-efetividade .....	56
3.2.3.6 Modelos probabilísticos .....	57
3.2.3.7 Análise de sensibilidade .....	58
3.2.3.8 Análise de valor da informação .....	58
<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>60</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>61</b>
<b>2 MÉTODOS .....</b>	<b>62</b>
2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	62
2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	63
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	63
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>64</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	65
3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	68
3.3 EFICÁCIA .....	69
3.4 SEGURANÇA .....	72
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>74</b>
<b>CAPÍTULO II .....</b>	<b>78</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>2 MÉTODOS .....</b>	<b>80</b>
2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	80
2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	81
2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	81
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>82</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS .....	83
3.2 META-ANÁLISES .....	89
3.3 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE .....	91
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>92</b>



<b>CAPÍTULO III</b>	<b>96</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>97</b>
<b>2 MÉTODOS</b>	<b>97</b>
2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	97
2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	98
<b>3 RESULTADOS</b>	<b>99</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	100
3.2 CIRURGIA PRIMÁRIA <i>VERSUS</i> TERAPIA FARMACOLÓGICA PRÉ- OPERATÓRIA	103
3.3 COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE PRIMEIRA LINHA	106
3.4 COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE SEGUNDA LINHA	109
3.5 QUALIDADE METODOLÓGICA	111
<b>4 DISCUSSÃO</b>	<b>114</b>
<b>CAPÍTULO IV</b>	<b>119</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>120</b>
<b>2 MÉTODOS</b>	<b>121</b>
2.1 POPULAÇÃO-ALVO	121
2.2 INTERVENÇÕES AVALIADAS	121
2.3 ESTRUTURA DO MODELO E ANÁLISES	122
2.4 CENÁRIO CASO BASE	123
2.5 SUPOSIÇÕES DO MODELO	123
2.6 CUSTOS	124
2.7 EFICÁCIA	127
2.8 ANÁLISES DE CENÁRIOS	128
2.9 ANÁLISE DE VALOR DA INFORMAÇÃO	128
<b>3 RESULTADOS</b>	<b>129</b>
3.1 CENÁRIO CASO BASE	129
3.2 ANÁLISES DE CENÁRIOS	133
3.3 ANÁLISE DE VALOR DA INFORMAÇÃO	135
<b>4 DISCUSSÃO</b>	<b>136</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>140</b>

**REFERÊNCIAS..... 141**

**APÊNDICE..... 158**

## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença endócrina rara que causa a produção em excesso de hormônio do crescimento (GH), normalmente resultante da presença de um tumor hipofisário. Como consequência, há o crescimento anormal das extremidades do corpo do indivíduo afetado (e.g. pés e mãos), assim como organomegalia. A acromegalia está relacionada à redução da qualidade e da expectativa de vida dos pacientes<sup>1-6</sup>.

Dentre as alternativas de tratamento para a acromegalia, a primeira opção é a cirurgia transfenoidal, pois através desta técnica é possível atingir a cura precoce da doença. Como nem sempre a cirurgia é bem-sucedida, em alguns casos os pacientes precisarão de uma segunda linha terapêutica. Normalmente, o tratamento seguinte é medicamentoso, envolvendo representantes das classes análogos da somatostatina, agonistas dopaminérgicos e antagonistas dos receptores de GH. Atualmente, estão disponíveis no Brasil através do Sistema Único de Saúde (SUS) os medicamentos cabergolina, octreotida *long acting release* e lanreotida autogel para o tratamento da acromegalia. O único representante da classe dos antagonistas dos receptores de GH, pegvisomanto, não é ofertado pelo SUS. Estudos mostram que este medicamento é possivelmente o mais eficaz para a acromegalia, mas também o mais caro<sup>3,7-9</sup>.

Como o tratamento medicamentoso deve ser utilizado durante a vida inteira do paciente para garantir o controle da doença, o impacto financeiro é potencialmente elevado. Desta forma, a escolha da melhor estratégia deve ser baseada em uma análise de custo-efetividade. Em vista disso, a presente tese teve o intuito de avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados no tratamento da acromegalia, assim como comparar as estratégias medicamentosas em relação aos custos e aos benefícios proporcionados à saúde dos pacientes, sob a perspectiva do SUS<sup>7,10-12</sup>.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade dos medicamentos utilizados no tratamento da acromegalia.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Capítulo I: Comparar a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados no tratamento da acromegalia, por meio de revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados;
- Capítulo II: Avaliar a efetividade e segurança de pegvisomanto no tratamento da acromegalia, por meio de meta-análise de estudos de mundo real;
- Capítulo III: Descrever e avaliar criticamente estudos econômicos comparativos sobre tratamentos da acromegalia disponíveis na literatura científica, por meio de revisão sistemática;
- Capítulo IV: Comparar a razão de custo-utilidade das estratégias medicamentosas de primeira e segunda linha utilizadas no tratamento da acromegalia após falha cirúrgica, por meio de simulação.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 ACROMEGALIA

A acromegalia é uma doença de progressão lenta, resultante da hipersecreção do hormônio de crescimento (do inglês, *growth hormone* - GH), o que ocasiona excesso de fator de crescimento insulina símile tipo 1 (do inglês, *insulin-like growth factor 1* - IGF-1) circulante. Na maioria dos casos (>95%), a acromegalia é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH. Raras vezes, pode ter como causa um tumor hipotalâmico secretor de hormônio regulador do hormônio de crescimento (do inglês, *growth hormone releasing hormone* - GHRH), ou ainda um tumor ectópico secretor de GH ou de GHRH. Trata-se de uma doença multissistêmica debilitante crônica, que resulta em deformidades físicas e redução na expectativa de vida dos portadores, sendo que pacientes com acromegalia ativa têm uma razão de mortalidade padronizada de aproximadamente 2,4<sup>1-3,5,13,14</sup>.

De acordo com estudos recentes conduzidos em diferentes países, a prevalência da acromegalia é estimada entre 14 a 137 casos por milhão, e a incidência anual é de aproximadamente 1 a 11 casos por milhão. Em vista disso, a acromegalia é considerada uma doença rara. Acomete com a mesma frequência homens e mulheres, e pode surgir em qualquer idade, sendo mais comum a partir da quarta década de vida. Não existem estudos epidemiológicos sobre a acromegalia no Brasil<sup>3,15-18</sup>.

Por ser uma doença de desenvolvimento lento, as manifestações clínicas da acromegalia podem ser confundidas com sinais de envelhecimento ou com outras doenças. Por isso, os pacientes normalmente levam de oito a 10 anos para terem o diagnóstico correto, acarretando o aparecimento de complicações em todo o organismo, como problemas cardiovasculares, respiratórios e neoplasias, responsáveis pelo aumento da mortalidade<sup>3-5,19</sup>.

##### 3.1.1 Fisiologia do hormônio do crescimento

O GH é uma proteína de cadeia única composta por 191 aminoácidos e duas ligações dissulfeto. É sintetizado e armazenado nas células

somatotróficas, que correspondem a mais de 50% das células hipofisárias secretoras de hormônio. A produção e secreção do GH são reguladas pelos hormônios hipotalâmicos GHRH e somatostatina, e também pelo hormônio estomacal grelina. O GHRH estimula a secreção de GH pela hipófise anterior, enquanto a somatostatina a inibe. A grelina, secretada pelas células gastrointestinais, libera GH em resposta à disponibilidade de nutrientes <sup>1,3,20</sup>.

Após ser liberado, o GH estimula a formação e secreção de IGF-1 principalmente pelo fígado, órgão responsável por 75% de sua produção. O IGF-1, por sua vez, pode inibir a secreção de GH através de efeito direto nos somatotrofos ou pelo efeito indireto de estimulação de somatostatina. O excesso de GH também atua inibindo a liberação de mais GH, através de retroalimentação negativa <sup>1,3,20</sup>.

A ação do GH se dá através da interação com o seu receptor (GHR). O gene codificador de GHR está presente em todo o organismo, principalmente no fígado, em tecidos gordurosos e musculares. Após se ligar ao receptor, uma cadeia de sinalização é iniciada, que resultará na transcrição de IGF-1 <sup>1,3</sup>.

O IGF-1 circula ligado a uma proteína ligante de IGF-1 (predominantemente IGFBP-3), e menos de 1% circula na forma livre. Para exercer seu efeito de crescimento tecidual, o IGF-1 se liga a um receptor (IGF-R1), que é uma proteína estruturalmente semelhante ao receptor de insulina, encontrada por todo o corpo humano. Em alguns tecidos o IGF-1 também age como inibidor da apoptose. Inclusive, é sabido que alguns tumores exibem receptores de IGF-1 em abundância a fim de inibir a apoptose <sup>1,4,20</sup>.

Em indivíduos saudáveis, o GH é secretado em pulsos em ritmo circadiano, que dependem de fatores como idade, sexo, exercício e *stress*. Esses pulsos ocorrem principalmente na segunda metade da noite, podendo atingir níveis tão altos quanto os observados em pacientes com acromegalia. Os picos secretórios de GH são estimulados pelo jejum e inibidos pelo envelhecimento e pela obesidade. Os níveis de IGF-1 são maiores durante a adolescência e gravidez e sua produção é suprimida em algumas condições, como desnutrição, doença hepática, hipotireoidismo e diabetes mal controlada <sup>1,3,20</sup>.

A função principal do GH, mediada pelo IGF-1, é possibilitar o crescimento linear. Além disso, o IGF-1 também é responsável pela síntese de proteínas



musculares, estimulação da diferenciação de células musculares, aumento da absorção de glucose em tecidos periféricos, crescimento e maturação de ossos, sobrevivência de oligodendrócitos e diferenciação neuronal <sup>3,4</sup>.

### 3.1.2 Etiologia da acromegalia

Os tumores da hipófise correspondem a 10% de todos os tumores intracranianos. A maioria dos pacientes com acromegalia (>95%) apresenta adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma). Devido à demora no diagnóstico, mais de 70% dos somatotropinomas são encontrados na forma de macroadenomas (>10 mm). Os tumores hipofisários responsáveis pelo excesso de GH são divididos em somatotropinomas puros (60% dos casos), que apresentam apenas células secretoras de GH, adenomas mistos (25% dos casos), que apresentam células secretoras de GH e de prolactina, e adenomas mamossomatotróficos (10% dos casos), o tipo mais comum em crianças e adolescentes, que resulta em gigantismo. Outros somatotropinomas mais raros (<5% casos) também podem ser encontrados, como os adenomas acidófilos de células-tronco, os somatotropinomas pluriormonais, os carcinomas somatotróficos e somatotropinomas silenciosos <sup>1,3,21-24</sup>.

Outras causas hipofisárias de acromegalia além dos somatotropinomas são a acromegalia familiar e a síndrome de McCune-Albright, porém, vistas com maior raridade. Pacientes com acromegalia familiar normalmente desenvolvem a doença precocemente. Desta forma, indivíduos com doença avançada antes dos 30 anos ou que tenham histórico familiar de tumor na hipófise podem ser considerados para *screening* genético para a procura por marcadores de acromegalia familiar <sup>3,24-28</sup>.

O excesso de GH também pode ser causado por origens extra-hipofisárias, como adenomas hipofisários ectópicos (no seio esfenoidal, no osso temporal petroso, e na cavidade nasofaríngea), ou ainda tumores periféricos secretores de GH, extremamente raros. Por último, a acromegalia também pode ser causada por excesso de GHRH, apesar de representar menos de 5% de todos os casos. As causas de excesso de GHRH podem ser hipotalâmicas (hamartomas, coristomas, gliomas e gangliocitomas) ou extra-hipotalâmicas

(carcinoide brônquico, pancreático, do trato gastrointestinal, entre outros)  
3,24,29,30.

### 3.1.3 Manifestações clínicas

O nome da doença é derivado das palavras gregas “akros”, que significa extremidades, e “mégalos”, que significa grande, o que vai ao encontro das manifestações clínicas patognomônicas da doença: características faciais grosseiras e alargamento das mãos e pés <sup>19</sup>.

Os sintomas iniciais da doença normalmente são inespecíficos, incluindo dor de cabeça, fadiga, hiperidrose e elevação da pressão arterial. Outros sintomas que podem não ser percebidos e não correlacionados com a doença também podem vir a se desenvolver, como organomegalia aliada à disfunção do órgão, artropatia, síndrome do túnel do carpo, macroglossia, escleroderma, apneia obstrutiva do sono, resistência à insulina, diabetes, bócio, distúrbios psiquiátricos, irregularidades menstruais e insuficiência cardíaca. Se o tumor for grande, pode causar defeitos visuais devido à compressão do quiasma óptico, além de cefaleia e hipopituitarismo <sup>3,19,24</sup>.

O aumento das extremidades (mãos e pés) está presente em praticamente todos os casos de acromegalia, porém é responsável por apenas 10% das consultas iniciais. Os pacientes notam que anéis e sapatos começam a ficar pequenos, porém normalmente atribuem esse fato a um aumento de peso. Dentre as modificações faciais da acromegalia, são relatados alargamento do nariz, espessamento dos lábios, prognatismo de mandíbula, proeminência frontal, dentes separados, má oclusão dentária, macroglossia e aumento dos arcos zigomáticos. Porém, uma vez que a feição dos pacientes vai mudando lentamente ao longo dos anos, as alterações faciais são responsáveis por apenas 10% dos casos de consulta ao médico <sup>3,24</sup>.

Pele oleosa e transpiração excessiva são sintomas comuns e precoces, ocorrendo em até 70% dos casos. Além disso, também é normal o espessamento da pele e o aparecimento de acrocordons, que são potenciais marcadores para a presença de pólipos no cólon. Outro sintoma muito comum é o fenômeno de Raynaud (presente em cerca de 70% dos casos) <sup>3,24</sup>.

### 3.1.4 Principais complicações sistêmicas

Níveis continuamente elevados de GH e de IGF-1 contribuem para o aumento da morbimortalidade e aparecimento de diversas complicações, destacando-se problemas cardiovasculares, respiratórios, neoplásicos, metabólicos e articulares. Dessa forma, muitas vezes a suspeita inicial de acromegalia não é feita por um endocrinologista, mas sim por outros médicos que tratam as comorbidades <sup>7,31,32</sup>.

#### 3.1.4.1 Complicações cardiovasculares

As alterações cardiovasculares são responsáveis pela maior parte da mortalidade entre os pacientes com acromegalia (aproximadamente 60%), sendo que aqueles que possuem hipertensão e diabetes apresentam maior agravamento da função cardíaca. Hipertensão está presente em 20 a 50% dos pacientes <sup>4,24,25,33</sup>.

O GH e o IGF-1 são importantes para o crescimento do coração e também para manter sua estrutura. Porém, quando em excesso, podem causar cardiomiopatia acromegálica, cuja característica mais comum é a hipertrofia ventricular esquerda. Por isso, é recomendada a realização de eletro e ecocardiograma no momento do diagnóstico e durante o acompanhamento da doença. Idade e tempo de exposição a níveis elevados de GH e de IGF-1 são determinantes para o dano cardíaco <sup>4,7,9,24,25,34</sup>.

A cardiomiopatia é frequentemente observada e se desenvolve em três fases, quando a doença não é controlada: na fase inicial, em pacientes mais novos e com menos tempo de exposição aos níveis elevados de GH e IGF-1, há uma hipertrofia cardíaca inicial, frequência cardíaca elevada e aumento da saída sistólica, caracterizando um estado hiperdinâmico. Na segunda fase, a hipertrofia se torna mais evidente, aparecem sinais de disfunção diastólica e pode ocorrer insuficiência sistólica ao esforço. No terceiro estágio, podem estar presentes disfunção sistólica em repouso e insuficiência cardíaca <sup>4,24,25,34</sup>.

Distúrbios no ritmo cardíaco, como batimentos ectópicos, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e ventricular, síndrome do nó sinusal e bloqueio de ramo também foram observados com maior frequência em pacientes com

acromegalia do que em controles, principalmente durante a prática de exercício físico. Até 40% dos pacientes pode sofrer desordens de condução <sup>4,24,34</sup>.

A normalização dos níveis de GH e IGF-1 melhora e evita a morbimortalidade atrelada ao comprometimento cardiovascular, sendo que resultados mais promissores são observados em pacientes mais jovens e com menos tempo de doença <sup>4,34</sup>.

#### 3.1.4.2 Complicações respiratórias

As desordens respiratórias são uma importante complicação da acromegalia, sendo responsáveis por cerca de 25% das mortes. Essas complicações são derivadas de modificações nos ossos craniofaciais, tecidos moles, mucosas, cartilagens, volume do pulmão, geometria da caixa torácica e atividade dos músculos respiratórios, e resultam principalmente em apneia do sono e função respiratória prejudicada <sup>4,33</sup>.

A apneia do sono, definida como a interrupção ou diminuição no fluxo de ar que entra nos pulmões durante o sono, resultando comumente em ronco, sonolência diurna e diminuição no desempenho cognitivo, é um dos achados mais comuns em pacientes com acromegalia, com prevalência variando de 20 a 80%. Por isso, a apneia deve ser avaliada no momento do diagnóstico da doença, através de testes como o Epworth score. Em pacientes com acromegalia, é majoritariamente do tipo obstrutiva, causada por uma modificação anatômica no lúmen da faringe. Mesmo com um tratamento bem-sucedido, a apneia pode permanecer, por isso um acompanhamento constante é essencial <sup>4,9,25,35,36</sup>.

A função respiratória debilitada é causada por alterações nos ossos e músculos do peito, assim como na elasticidade dos pulmões. O volume dos pulmões se torna aumentado, sendo que os pacientes podem apresentar hipoxemia subclínica. Estudos propõem que o aumento no tamanho dos pulmões está relacionado com o aumento do tamanho ou quantidade de alvéolos. O tempo de inspiração é normalmente curto, o que aumenta a frequência respiratória. Melhora nos quadros respiratórios é obtida com o tratamento da doença <sup>4,24,37</sup>.

### 3.1.4.3 Complicações neoplásicas

Estima-se que o câncer seja responsável por 15 a 25% das mortes dos pacientes com acromegalia, sendo que alguns estudos recentes relatam que essa taxa tem aumentando (possivelmente pela melhora no controle de problemas cardiovasculares e respiratórios obtida com o tratamento adequado da doença, o que leva a uma diminuição da mortalidade por essas causas). Os tumores do trato gastrointestinal são os mais comumente relatados (aproximadamente 27%). Dentre estes, destaca-se o câncer colorretal (em torno de 18% dos tumores do trato digestivo). Estudos demonstraram que tanto as células colorretais normais quanto as cancerígenas apresentam grandes quantidade de IGF-R, e sabe-se que o IGF-1 induz a proliferação celular e apresenta atividade antiapoptótica. Normalmente, antes do aparecimento do carcinoma colorretal, podem ser encontrados pólipos na mesma região. Sendo assim, é recomendado que os pacientes realizem colonoscopia no momento do diagnóstico da acromegalia e, após o início do tratamento, sejam submetidos à colonoscopia a cada cinco anos nos casos em que o IGF-1 permanecer elevado ou se tiverem sido encontrados pólipos na colonoscopia inicial, ou a cada 10 anos naqueles sem pólipos e com níveis normalizados de IGF-1, a fim de prevenir o aparecimento ou evolução de pólipos para um tumor maligno <sup>3,4,7,9,25,33,36</sup>

### 3.1.4.4 Complicações metabólicas

Os pacientes com acromegalia estão predispostos ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Nesse caso, a obesidade visceral não é comum, como observado nos pacientes com DM2 primária, e a resistência à insulina está associada ao excesso de GH. O GH tem ação diabetogênica, ao atuar como antagonista da insulina e favorecer a lipólise, enquanto que o IGF-1 pode facilitar a ação da insulina. Porém, o excesso crônico de GH leva a uma resistência à insulina no fígado e na periferia que rapidamente sobrepõe os potenciais benefícios do IGF-1 na sensibilidade da insulina, favorecendo o surgimento da tolerância à glicose diminuída (TGD) e DM2. Normalmente, o controle da doença resulta em controle glicêmico e aumenta a sensibilidade à insulina <sup>4,25,38</sup>.

A DM2 pode se desenvolver antes de outras manifestações clínicas características da acromegalia, e o diagnóstico da acromegalia é feito casualmente em 0,5 a 3% dos pacientes com diabetes, valores estes maiores do que os observados para a população em geral. Estima-se que a prevalência de diabéticos entre os pacientes com acromegalia oscile entre 22 a 52%, sendo que esta variação pode estar relacionada a fatores como idade, etnia, tempo de doença e critérios diagnóstico para DM2. Alguns estudos mostram que menos de 30% dos pacientes com acromegalia são normoglicêmicos <sup>4,25,38-42</sup>.

#### 3.1.4.5 Complicações articulares

Artropatia afeta cerca de 75% dos pacientes com acromegalia. Um tratamento prematuro é essencial, uma vez que os danos podem se tornar irreversíveis. As artropatias são uma das principais causas da incapacidade funcional e da redução da qualidade de vida dos pacientes. Todas as articulações podem ser afetadas, especialmente as maiores (joelhos, quadril, ombros). Os principais sintomas são dor, limitação dos movimentos e deformação das articulações <sup>4,24,25,43</sup>.

A artropatia associada à acromegalia é geralmente não-inflamatória, porém osteoartrite pode se desenvolver nos estados mais avançados da doença. Na fase inicial, é observado alargamento do espaço articular e hipertrofia periarticular dos tecidos moles. Com o avanço da doença, a artropatia pode se tornar irreversível com características de doença degenerativa. As alterações radiográficas nesta fase são caracterizadas pelo estreitamento dos espaços articulares, osteofitose e cistos, e o tratamento terá pouco efeito em reverter o quadro <sup>4,36,43,44</sup>.

#### 3.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da acromegalia é baseado em um conjunto de manifestações clínicas e da demonstração bioquímica de níveis elevados de GH e de IGF-1 normalizado pela idade e sexo. Após a confirmação bioquímica, o exame de imagem por ressonância magnética (RM) da hipófise é indicado para consolidar o diagnóstico de acromegalia e visualizar o tamanho e localização do



tumor. Se a RM não estiver disponível ou for contraindicada, tomografia pode ser realizada. Ao se suspeitar de acromegalia por causa extra-hipofisária, é possível realizar dosagem de GHRH e tomografia ou RM do abdome e tórax <sup>1,3,7,9,45-47</sup>.

Em pessoas com acromegalia, os níveis de GH basal se apresentam maiores do que 10 ng/mL em 90% dos casos (média de 50 ng/mL), e valores muito mais elevados podem ser encontrados. Porém, a dosagem de GH ao acaso tem pouco valor diagnóstico, uma vez que, devido ao caráter pulsátil do GH, indivíduos normais podem apresentar valores elevados do hormônio em alguns momentos do dia, assim como pacientes com a doença podem apresentar períodos com valores de GH dentro da variação normal. Devido a estas razões, a medição aleatória de GH não é recomendada como critério diagnóstico para a acromegalia. Para a dosagem de GH, deve-se dar preferência ao teste de tolerância oral à glucose (TTOG), considerado o ensaio diagnóstico padrão-ouro. Por outro lado, um valor muito baixo de GH (<0,4 ng/ml) pode excluir o diagnóstico de acromegalia, principalmente se forem observados níveis de IGF-1 normais para sexo e idade <sup>1 3,7,9,45,47</sup>.

O exame de GH durante o TTOG consiste na dosagem do hormônio a cada 30 minutos, durante duas horas, após o paciente ter recebido 75 g de glucose via oral. Em indivíduos normais, o GH deve ser suprimido para níveis menores do que 1,0 ou 0,4 ng/mL em pelo menos uma das dosagens, dependendo da diretriz seguida. Em pessoas com acromegalia, a ingestão de glucose não é capaz de suprimir o hormônio, que em alguns casos pode até aumentar. Como os imunoensaios para doseamento de GH não são os mesmos ao redor do mundo, havendo variações na sensibilidade, a *Endocrine Society* dos Estados Unidos da América (EUA) sugere um valor de corte para o nadir de GH após o TTOG >1 µg/L para confirmação da doença. Já o PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) brasileiro sugere como ponto de corte o valor de >0,4 µg/L. Pacientes diabéticos não devem ser submetidos à sobrecarga de glucose <sup>1,3,7-9</sup>.

Antes de ser realizado o ensaio de quantificação de GH aliado a TTOG, é recomendado proceder a dosagem de IGF-1 para investigação da acromegalia. Este teste deve ser realizado em pacientes que apresentam manifestações típicas da acromegalia, destacando-se alterações acrais e faciais e naqueles que não tenham características físicas visíveis acromegálicas mas que apresentem

comorbidades associadas, como apneia do sono, DM2, artrite debilitante, síndrome do túnel do carpo, hiperidrose e hipertensão. Como o IGF-1 é GH dependente, este sempre se encontra elevado na acromegalia. Um nível normal de IGF-1 pode excluir o diagnóstico de acromegalia. Como os níveis de IGF-1 não flutuam tanto como os níveis de GH, a medição ao acaso pode ser usada como teste diagnóstico. Os valores normais de IGF-1 podem variar de acordo com a idade e sexo dos indivíduos. Por isso, para diagnóstico correto da doença, é importante levar estes aspectos em consideração. Para evitar estas interferências, níveis normais de IGF-1 devem ser estabelecidos localmente, usando o sangue de diversos indivíduos saudáveis estratificados pela idade e sexo <sup>1,3,7,9,32</sup>.

Após o diagnóstico bioquímico, um exame de imagem, preferencialmente RM com contraste da hipófise, deve ser realizado para determinar o tamanho e extensão do tumor, extensão paraselar e se este comprime o quiasma óptico. Se a RM não estiver disponível ou for contraindicada, exame de imagem por tomografia computadorizada pode ser utilizado. Testes de visão são recomendados a todos os pacientes com tumores hipofisários devido à possível compressão do nervo óptico. Caso não seja observada nenhuma evidência de tumor através de RM ou de tomografia da hipófise, tomografia do abdome deve ser realizada para procura de tumores ectópicos <sup>3,7,9</sup>.

Os mesmos ensaios de doseamento de GH e IGF-1 devem ser utilizados durante o monitoramento da doença, pois ensaios diferentes podem apresentar sensibilidades diferentes. O doseamento desses marcadores ao longo do tempo é fundamental para avaliar se a doença está controlada, se ajustes na terapia medicamentosa são necessários e se há risco de recorrência da doença. De acordo com o PCDT brasileiro, a doença é considerada controlada quando a dosagem de IGF-1 estiver dentro do nível normal para sexo e idade e o nadir de GH após sobrecarga de glicose for abaixo de 1 ng/mL <sup>1,9,48</sup>.

### 3.1.6 Tratamentos

O objetivo do tratamento da acromegalia é retornar os níveis de GH e IGF-1 para valores normais, o que acaba por reduzir as comorbidades e a mortalidade relacionada à doença. De acordo com meta-análises, o valor de GH

que tornaria a taxa de mortalidade dos pacientes com acromegalia similar à da população geral é de no máximo 2,5 µg/L<sup>1,4,7,49</sup>.

As modalidades de tratamento atualmente disponíveis são cirurgia, terapia medicamentosa e radioterapia. A cirurgia é a intervenção de primeira linha para o tratamento da acromegalia. Os tratamentos farmacológicos são utilizados quando a cirurgia não é capaz de controlar totalmente a doença, quando não é recomendada ou quando o paciente se recusa a se submeter ao procedimento cirúrgico<sup>1,19,31,49</sup>.

As opções medicamentosas, que visam ao controle dos níveis de GH e/ou IGF-1, incluem os agonistas dopaminérgicos (AD), os análogos da somatostatina (AS) e os antagonistas dos receptores de GH (ARGH), estando exemplares de todas estas classes disponíveis no mercado brasileiro. Contudo, o único representante da classe ARGH, pegvisomanto, não é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em alguns casos, estes medicamentos são utilizados em combinação para tentar atingir o controle bioquímico<sup>1,9,19</sup>.

#### 3.1.6.1 Tratamento cirúrgico

A cirurgia transfenoidal é atualmente recomendada como tratamento de escolha para pacientes recém-diagnosticados. Nessa cirurgia, podem ser utilizadas as abordagens microscópicas e endoscópicas, sendo que ambas apresentam eficácia semelhante. Craniotomia é uma alternativa, mas raramente é empregada<sup>1,7,14,50-53</sup>.

O sucesso da cirurgia está intimamente relacionado com a experiência do cirurgião. Outros fatores que podem influenciar incluem o tamanho do tumor, invasão e níveis de GH pré-cirúrgicos<sup>1,7,14,19,51</sup>.

A remoção do adenoma cirurgicamente é bem-sucedida em cerca de 40-80% dos casos. Promove controle bioquímico em mais de 80% dos pacientes com microadenoma e entre 40-50% daqueles com macroadenomas. Mesmo que não seja possível remover todo o tumor, a cirurgia deve ser realizada para aumentar as chances de efeito positivo da terapia medicamentosa que será empregada posteriormente<sup>7,9,14,19,50,54</sup>.

A cirurgia transfenoidal (geralmente por via endonasal) envolve a retirada de tumores em locais antes considerados de difícil acesso, possibilitando a

diminuição da morbidade cirúrgica, com menos complicações e menor dor pós-operatória. As principais queixas ao procedimento são congestão nasal, sinusite e epistaxe. Complicações sérias podem incluir hemorragia, vazamento do líquido cefalorraquidiano, meningite, acidente vascular cerebral, deficiência visual, lesão vascular, diabetes insipidus transiente e hipopituitarismo, porém as taxas são baixas (<1-5%). O risco de mortalidade da cirurgia transfenoidal é baixo, menor do que 0,5% <sup>1,4,14,51,55,56</sup>.

A recorrência do tumor acontece normalmente entre 1 a 5 anos após a cirurgia em até 8% dos casos, sendo relacionada normalmente aos macroadenomas. As diretrizes sugerem que uma segunda cirurgia pode ser considerada uma opção se a doença permanecer não controlada e se o tumor for acessível <sup>1,7</sup>.

### 3.1.6.2 Tratamentos medicamentosos

Atualmente, o arsenal terapêutico para tratamento da acromegalia inclui análogos da somatostatina, agonistas dopaminérgicos e antagonista do receptor de GH, sendo que medicamentos das três classes se encontram disponíveis no mercado brasileiro<sup>9</sup>.

O tratamento medicamentoso não é recomendado antes da realização da cirurgia para ressecção do tumor, apenas nos casos em que o paciente apresentar engrossamento severo da faringe ou insuficiência cardíaca grave, a fim de reduzir riscos cirúrgicos. Se a doença persistir após a cirurgia, terapia medicamentosa deve ser iniciada <sup>7,9,31</sup>.

De acordo com a diretriz da *Endocrine Society* dos EUA, em pacientes com doença considerada moderada ou grave após o tratamento cirúrgico, a terapia medicamentosa sugerida é um AS ou o ARGH pevigsomanto. Em pacientes com sintomas leves a moderados e com elevação modesta de IGF-1, é sugerido o tratamento com um AD, preferencialmente a cabergolina. A cabergolina é útil se os valores de IGF-1 não estiverem elevados mais do que duas vezes o nível normal. Àqueles pacientes que não respondem adequadamente ao AS, é sugerida a adição do pevigsomanto ou da cabergolina à terapia. Para aqueles que não podem ou não concordam em serem submetidos à cirurgia, um AS deve ser utilizado como tratamento. O uso de radioterapia

(preferencialmente radiocirurgia estereotáxica) é indicado apenas se houver falha dos tratamentos medicamentosos <sup>7</sup>.

De acordo com a organização internacional *Acromegaly Consensus Group*, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado com os AS octreotida LAR (*long acting release*) ou lanreotida autogel, e, em casos de doença leve (IGF-1 < 2,5 vezes o limite superior para sexo e idade), cabergolina pode ser experimentada. Caso seja obtida resposta parcial com a primeira linha de tratamento, deve-se aumentar a dose ou frequência dos AS ou adicionar cabergolina ao tratamento. Se a resposta com a primeira linha for mínima ou nula, pode-se experimentar tratamento com pegvisomanto (quando não houver preocupação com tamanho do tumor) ou com pasireotida (quando não houver preocupação com metabolismo da glucose). Quando ambas preocupações existirem, deve-se experimentar adicionar o pegvisomanto à octreotida ou lanreotida. Caso resposta não seja obtida com segunda linha, radiocirurgia estereotáxica ou reintervenção cirúrgica podem ser consideradas <sup>57</sup>.

Já de acordo com o PCDT brasileiro, o tratamento com octreotida LAR ou lanreotida autogel pode ser iniciado se, de três a seis meses após a cirurgia, o paciente não apresentar doença controlada. Cabergolina não deve ser usada como primeira escolha medicamentosa, devido a sua eficácia limitada. Pode ser associada à terapia nos casos em que, após o uso de AS durante três a seis meses, o paciente não apresentar melhora, ou excepcionalmente nos casos em que os pacientes não toleram AS. O uso de pegvisomanto não é recomendado pela PCDT brasileira, que alega escassez de dados sobre a efetividade e segurança desse medicamento por períodos prolongados e também o considera pouco custo-efetivo. O documento também relata que pasireotida encontra-se disponível no mercado brasileiro, mas por ter sido aprovado recentemente para uso em acromegalia, ainda não foi analisado pela Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) <sup>9</sup>.

### 3.1.6.3 Análogos da somatostatina

Os AS constituem o tratamento medicamentoso de primeira linha para a acromegalia. Estes medicamentos se ligam aos receptores de somatostatina com uma maior meia-vida do que a própria somatostatina, ativando os

receptores presentes no tumor e suprimindo a liberação de GH. A maioria dos adenomas pituitários secretores de GH expressam os receptores de somatostatina dos tipos 2 e 5 <sup>19,20,58,59</sup>.

Atualmente, existem três AS comercialmente disponíveis para o tratamento da acromegalia: octreotida, lanreotida e pasireotida <sup>9,19,60</sup>.

Octreotida e lanreotida constituem os AS de primeira geração. Agem se ligando ao receptor de somatostatina tipo 2 com alta afinidade, e aos tipos 3 e 5 com baixa afinidade. Estudos estimam que a taxa de controle com o uso de AS de primeira geração seja em torno de 55%, porém, ensaios clínicos recentes metodologicamente rigorosos mostram taxas mais baixas, de no máximo 45% <sup>57,58,61-65</sup>.

Octreotida para tratamento da acromegalia é apresentado na forma de longa duração, chamado de octreotida LAR, que propicia níveis plasmáticos efetivos por aproximadamente quatro semanas após uma única injeção intramuscular. Octreotida LAR deve ser iniciado na dose de 20 mg a cada 28 dias. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente a cada três a seis meses. Se o paciente não responder ao tratamento, a dose deve ser aumentada para 30 mg a cada quatro semanas. A dose máxima é de 40 mg. No caso de controle da doença, pode-se experimentar a redução da dose ou o aumento do intervalo de aplicação <sup>9</sup>.

Lanreotida utilizado no tratamento da acromegalia é uma solução injetável de liberação prolongada, chamada de autogel. Lanreotida autogel é uma preparação aquosa administrada por injeção subcutânea profunda uma vez a cada quatro a oito semanas. A dose inicial é de 90 mg uma vez por mês. Se após três meses a doença se apresentar controlada, pode-se reduzir a dose para 60 mg. Se o paciente apresentar persistência de sintomas e valores de IGF-1 e GH elevados, pode-se aumentar a dose para 120 mg <sup>9</sup>.

Pasireotida é um AS de segunda geração, e difere dos AS da geração anterior devido a sua maior afinidade aos receptores de somatostatina do tipo 1, 3 e 5, e menor afinidade ao receptor 2. Os primeiros estudos randomizados com esse medicamento parecem mostrar sua superioridade em relação aos outros AS, porém, ainda menos da metade dos pacientes atingem controle da doença. Os eventos adversos (EAs) são semelhantes aos medicamentos da primeira geração (como diarreia, dor abdominal, cólicas, náusea e colelitíase), todavia,



pasireotida apresenta um impacto maior no metabolismo da glucose, podendo resultar em quadros hiperglicêmicos (>50%). Acredita-se que a hiperglicemia induzida por pasireotida esteja relacionada à redução dos hormônios incretinas, com sensibilidade normal à insulina<sup>58,60,62,64,66-68</sup>.

Pasireotida é administrado por injeção intramuscular profunda. A dose inicial é de 40 mg a cada quatro semanas. Caso necessário, a dose pode ser aumentada por 60 mg após três meses, e pode ser reduzida em decréscimos de 20 mg<sup>69</sup>.

#### 3.1.6.4 Agonistas dopaminérgicos

Cabergolina é um agonista da dopamina que age se ligando ao receptor de dopamina tipo 2, expressado em altos níveis em somatotropinomas. Esta droga não possui licença para uso na acromegalia (uso *off-label*) e não existem ensaios clínicos randomizados avaliando sua eficácia para esta doença. Além disso, estudos indicam que a cabergolina apresenta eficácia inferior às outras opções medicamentosas. O uso de outros agonistas dopaminérgicos, como bromocriptina, não é recomendado<sup>9,60,61,70,71</sup>.

De acordo com o PCDT brasileiro, o uso de cabergolina como monoterapia não é indicado. Caso os pacientes não respondam satisfatoriamente ao AS, cabergolina pode ser adicionada à terapia. Deve ser iniciada em 1 mg por semana por via oral, e aumentada até 3,5 mg conforme a resposta ao tratamento. Os ajustes devem ser feitos a cada três a seis meses<sup>9</sup>.

#### 3.1.6.5 Antagonista do receptor de GH

Pegvisomanto é o único representante dessa classe. Esta droga se liga ao receptor de GH de forma antagônica, impedindo a produção de IGF-1. Como a sua ação é periférica, pegvisomanto não contribui para a redução do tamanho do tumor. Por isso, é recomendado para pacientes que fazem uso dessa droga a realização de exames de imagem por RM para verificar se há crescimento da massa tumoral. Além disso, durante o tratamento com pegvisomanto, os níveis de GH não são reduzidos. Dessa forma, o controle da doença deve ser monitorado apenas através dos valores de IGF-1. Estudos sugerem que essa

seja a droga com maior eficácia no tratamento da acromegalia, porém também apresenta o custo mais elevado de todas. Estudos clínicos sugerem que a eficácia de pegvisomanto possa ser tão alta quanta 90%. Por outro lado, estudos de mundo real recentes mostram que esse valor é provavelmente mais baixo, cerca de 60%. Alguns estudos apontam que os níveis de enzimas hepáticas podem aumentar durante o tratamento, dessa forma, o monitoramento da função do fígado é recomendado <sup>7,57,60,72-78</sup>.

Pegvisomanto deve ser utilizado via subcutânea. O tratamento deve ser iniciado com uma dose de ataque de 80 mg. Após, o medicamento deve ser administrado diariamente, sendo que a dose máxima diária é de 30 mg. As concentrações séricas de IGF-1 para potenciais ajustes de dose devem ser medidas a cada 4 a 6 semanas <sup>79</sup>.

#### 3.1.6.6 Radioterapia

A radioterapia deve ser reservada a pacientes para os quais a cirurgia é contraindicada ou malsucedida, e para os quais medicamentos falharam em controlar os níveis de GH e de IGF-1. Preferencialmente, a radioterapia estereotáxica deve ser utilizada, a não ser que haja uma massa tumoral residual significativa ou o tumor esteja muito próximo ao quiasma ótico. A radioterapia pode demorar anos para fazer efeito e está relacionada à toxicidade a longo prazo, como indução do aparecimento de novos tumores e hipopituitarismo. Devido a esses fatores, aliado ao aparecimento de medicamentos seguros, seu uso tem diminuído <sup>4,7,9,80,81</sup>.

Para monitorar a eficácia da radioterapia, avaliação dos níveis de IGF-1 e GH anualmente é recomendada. Pacientes submetidos à radioterapia devem ser avaliados anualmente para hipotireoidismo e outras possíveis alterações causadas por radiação <sup>7</sup>.

### 3.2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS) se refere ao processo realizado para identificação das tecnologias mais seguras, eficazes e custo-efetivas para os diferentes problemas em saúde enfrentados por uma população.

Como tecnologia em saúde, engloba-se desde medicamentos e equipamentos até programas assistenciais e educacionais. A ATS tem por base a medicina baseada em evidências, que consiste no uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência disponível no processo de tomada de decisão <sup>82,83</sup>.

No Brasil, o processo de ATS no SUS é realizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), criada pela lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, e regulamentada pelo decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A Conitec é assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), e tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde (MS) em relação à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde ofertadas pelo SUS, assim como elaborar ou alterar Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas<sup>84</sup>.

Tradicionalmente, a evidência em saúde é organizada na forma de uma pirâmide hierárquica, na qual estudos com desenho de natureza observacional e com baixo número amostral se encontram na base (relatos e série de casos), enquanto estudos intervencionais com desenho mais robusto (ensaios clínicos randomizados) e metodologias de sínteses de evidência se encontram no topo (revisões sistemáticas e meta-análises)<sup>85,86</sup>. Um esquema desta pirâmide é mostrado na Figura 1.

FIGURA 1 – PIRÂMIDE HIERÁRQUICA DE EVIDÊNCIA TRADICIONAL.

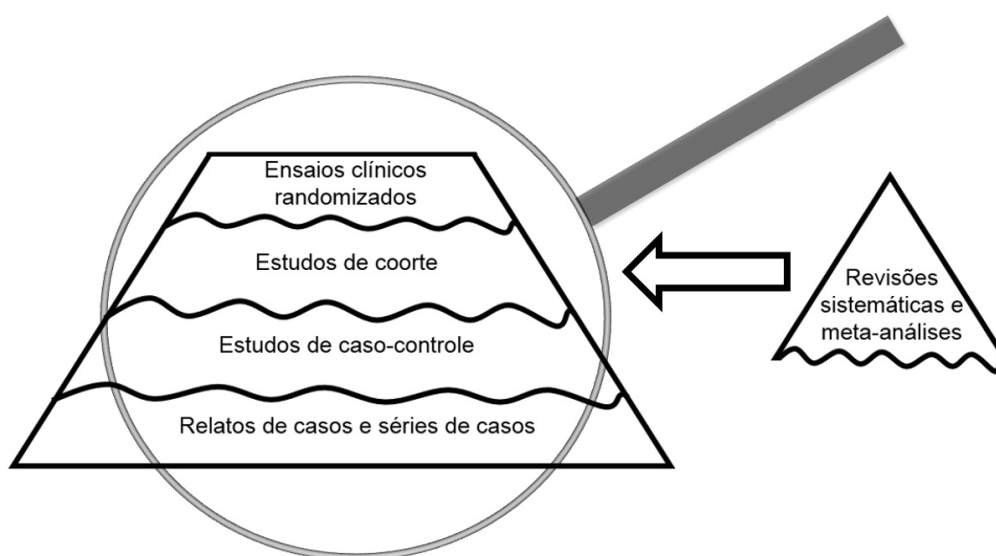


FONTE: adaptado de Murad *et al.* (2016).

Porém, algumas modificações foram sugeridas à pirâmide, uma vez que esta pode ser considerada demasiadamente simplista ao levar em consideração apenas o desenho do estudo. A modificação proposta por Murad e col. (2016) considera o risco de viés dos estudos primários, assim como os critérios imprecisão, inconsistência e evidência indireta. Por exemplo, uma meta-análise baseada em evidência indireta ou que inclui estudos com elevada heterogeneidade pode produzir uma evidência de menor qualidade do que um *mega trial* rigorosamente conduzido. Da mesma forma, um estudo observacional com desenho metodológico impecável e com grande 'n' amostral pode propiciar evidência mais confiável do que um ensaio clínico randomizado (ECR) com problemas de randomização e de seleção de desfechos. Para incorporar esses fatores, a nova pirâmide apresenta como primeira modificação a inclusão de linhas curvas em vez de retas para separar os tipos de estudos <sup>85</sup>.

A segunda modificação consiste em retirar a revisão sistemática do topo da pirâmide e classificá-la como uma “lente de aumento” utilizada para visualizar os diferentes tipos de estudos. Revisões sistemáticas e meta-análises podem incluir ensaios clínicos ou estudos observacionais, comparativos ou não. Dessa forma, uma meta-análise de ECRs não apresenta o mesmo nível de evidência do que uma meta-análise de estudos observacionais de braço único <sup>85</sup>. A nova pirâmide é mostrada na Figura 2.

FIGURA 2 – NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA.



FONTE: adaptado de Murad et al. (2016).

As pirâmides apresentadas anteriormente são orientadas para a comparação entre intervenções, usualmente adequadas para pesquisas cujo objetivo é estimar a eficácia de uma nova tecnologia em relação à outra mais antiga ou ao placebo. Contudo, dependendo do desfecho que se pretende avaliar e da pergunta em saúde a qual se deseja responder, outros tipos de estudos podem ser mais apropriados. Por exemplo, para se avaliar a acurácia de um teste diagnóstico, um estudo transversal comparando o teste índice com o teste referência pode ser utilizado. Quando se deseja monitorar o aparecimento de eventos adversos raros à uma droga, estudos de coorte de longa duração podem ser os mais adequados <sup>82,86</sup>.

### 3.2.1 Revisão sistemática

A revisão sistemática (RS) tem por objetivo identificar toda a evidência científica existente sobre determinado assunto que seja adequada para responder a uma pergunta-chave pré-definida, e sumarizar os achados. Deve seguir passos criteriosos, a fim de garantir que nenhuma evidência relevante seja deixada de fora, e para que a qualidade da síntese da evidência seja assegurada <sup>87-90</sup>.

De acordo com a Colaboração Cochrane, a RS deve ser realizada por no mínimo dois revisores, conduzindo-a de forma simultânea e independente, e com no mínimo um terceiro revisor para auxiliar em casos de discrepâncias. O passo-a-passo para condução de uma RS é mostrado a seguir <sup>87,91,92</sup>.

1. Elaboração da pergunta científica a ser respondida: o problema a ser abordado pela RS deve ser especificado na forma de uma pergunta clara, inequívoca e estruturada. Essa pergunta será base para a definição dos critérios de inclusão e exclusão de estudos e norteará a condução da RS. O acrônimo PICOS pode ser utilizado para auxiliar na construção da pergunta. Neste acrônimo, P se refere aos pacientes (população-alvo), I se refere à intervenção, C se refere ao controle (comparador), O se refere aos desfechos a serem coletados (do inglês, *outcomes*) e S se refere ao tipo de estudo (do inglês, *study type*).
2. Identificação e seleção dos estudos: uma estratégia de busca deve ser elaborada para identificação dos estudos científicos, baseando-se no

PICOS. No mínimo duas bases de dados devem ser consultadas, como, por exemplo, Medline e Scopus. Além disso, busca manual deve ser realizada, por exemplo, através da consulta das referências bibliográficas de outras revisões sistemáticas sobre o tema. Recomenda-se, também, a busca por estudos em literatura não indexada e em anais de eventos científicos. Após levantamento dos estudos potencialmente relevantes, uma triagem inicial deverá ser feita avaliando-se o título e o resumo dos registros de acordo com os critérios de elegibilidade. Em seguida, os estudos selecionados devem ser lidos na íntegra para confirmar se atendem aos critérios de inclusão e exclusão, e se reportam desfechos de interesse <sup>93,94</sup>.

3. Avaliação da qualidade metodológica: os estudos devem ser julgados em relação ao risco de viés que apresentam. A ferramenta a ser escolhida depende do desenho do estudo primário. Por exemplo, para ECRs, a ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane pode ser utilizada, enquanto que para estudos observacionais, uma opção é a ferramenta *Newcastle-Ottawa* <sup>87,95</sup>.
4. Síntese da evidência: os dados relevantes dos estudos devem ser coletados, incluindo características da população, desenho do estudo e desfechos de interesse. Os diferentes estudos deverão então ser comparados qualitativa ou quantitativamente (através de meta-análise).
5. Interpretação dos resultados: com base nos dados coletados, comparação e similaridade entre os estudos e qualidade metodológica, recomendações sobre o tema deverão ser elaboradas, e a pergunta científica deverá ser respondida.

Um protocolo para a realização da RS deve ser elaborado antes do início da sua condução, para reduzir o impacto do viés dos autores e garantir a transparência do processo. Preferencialmente, os protocolos devem ser registrados em repositório como o PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*). Para se verificar se todos os passos para condução de uma RS robusta foram atendidos, o *checklist* PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) pode ser consultado <sup>89,90,96-98</sup>.

### 3.2.2 Meta-análise

Após a identificação dos estudos relevantes para se responder à pergunta científica, é possível, em alguns casos, realizar análises quantitativas para se obter uma estimativa de efeito global única. À essa análise estatística, é dado o nome de meta-análise. A meta-análise unifica as estimativas de efeito dos estudos individuais, mimetizando um *mega trial*. Considerando o exposto, o principal motivo para a condução de meta-análises é o aumento do poder estatístico, resultando em uma estimativa de efeito mais precisa. Porém, é importante ressaltar que nem sempre isso será verdade: fatores como baixo número de estudos ou grande heterogeneidade entre estes podem resultar num baixo poder estatístico meta-analítico <sup>92,99-102</sup>.

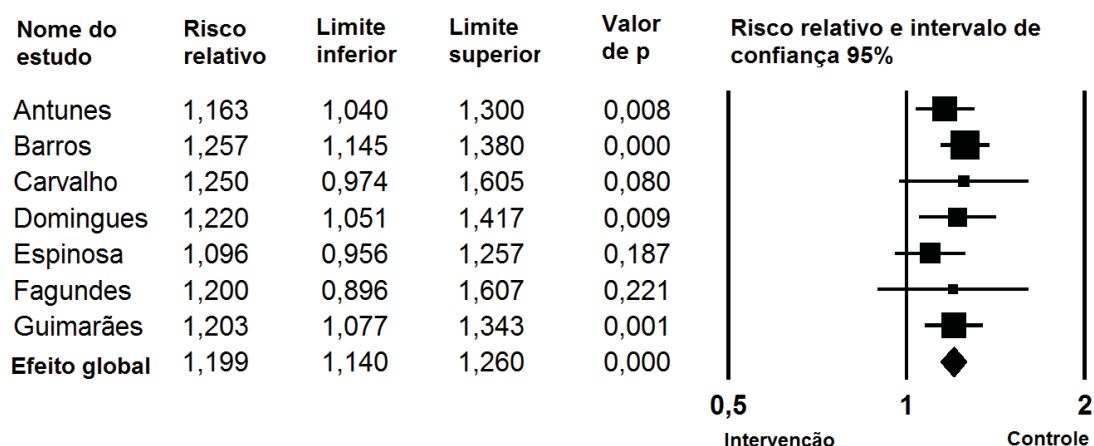
Obter uma estimativa de efeito global unificada não é o único motivo para se realizar uma meta-análise. Em alguns casos, a meta-análise pode mostrar que há elevada inconsistência entre os estudos, e que análises para tentar entender esse resultado (e.g. meta-regressão) podem ser realizadas para gerar novas hipóteses a serem testadas em pesquisas futuras <sup>99</sup>.

Durante a condução da meta-análise, critérios matemáticos pré-definidos devem ser seguidos para garantir um resultado correto. Apenas juntar os dados brutos dos estudos em uma única análise em *pool* resulta em uma estimativa de efeito equivocada. Em uma meta-análise comparativa, de maneira geral, cada estudo apresenta um grupo intervenção e um grupo controle. Dessa forma, primeiro deve-se calcular a estimativa de efeito de cada estudo individualmente, e somente após calcular a estimativa de efeito global. Assim, preserva-se o processo de randomização e comparação da população, que é inerente a cada estudo individual, e evita-se o Paradoxo de Simpson <sup>99,103,104</sup>.

#### 3.2.2.1 Apresentação dos resultados de uma meta-análise

Os resultados de uma meta-análise são geralmente representados através de um gráfico de floresta, que apresenta as informações essenciais sobre a análise. Um exemplo de gráfico de floresta é mostrado na Figura 3 <sup>105</sup>.

FIGURA 3 – EXEMPLO DE GRÁFICO DE FLORESTA.



FONTE: O autor (2019).

Na figura acima, o resultado de uma meta-análise hipotética é apresentado. Sete ensaios clínicos compararam o uso de um medicamento novo (chamado de intervenção) com um medicamento antigo (chamado controle) em relação ao desfecho *mortalidade*. Os dados são dicotômicos (os desfechos possíveis são ‘morrer’ ou ‘não morrer’) e a medida de efeito escolhida foi o *risco relativo* (RR), que equivale ao risco de morrer em um grupo dividido pelo risco de morrer no outro grupo. No exemplo apresentado,  $RR > 1$  indica maior risco de mortalidade no grupo controle<sup>99,105</sup>.

Primeiramente, o RR, o intervalo de confiança (IC) de 95% e o valor de  $p$  foram calculados para cada estudo individualmente. A medida de efeito de cada estudo é representada pelo quadrado preto, e o intervalo de confiança é representado pela linha horizontal que se espalha pelos dois lados do quadrado. No caso do RR, o valor nulo (aquele que indica ausência de diferença entre os grupos), por se tratar de uma razão, é 1,0. Sendo assim, se a linha do intervalo de confiança tocar a linha da nulidade, não há diferença estatística entre grupos. Isso também pode ser avaliado pelo valor de  $p$ . Sempre que o intervalo de confiança incluir o valor nulo, o valor de  $p$  não será significativo, pois estas duas medidas estão intrinsicamente relacionadas. Por exemplo, no estudo de Carvalho, o intervalo de confiança de 95% é 0,974-1,605. É possível observar que o valor nulo (1,0) está dentro desse intervalo. Nesse caso, como o intervalo de confiança é de 95%, o valor de significância de  $p$  é 0,05. Consequentemente,



o valor de  $p$  correspondente (0,080) é maior que o valor de significância necessário para refutar a hipótese nula<sup>99</sup>.

Em seguida, após se calcular as medidas de efeito individuais, cada estudo recebe um peso apropriado. O peso é representado pelo tamanho do quadrado preto. A atribuição do peso depende do método aplicado, o que será abordado no tópico 3.2.2.3. Finalmente, uma estimativa de efeito global pode ser calculada, levando em consideração os pesos atribuídos. A estimativa de efeito global é representada pelo diamante preto, sendo que as extremidades do diamante indicam o intervalo de confiança da estimativa<sup>99,105</sup>.

### 3.2.2.2 Medidas de efeito

A medida de efeito a ser utilizada deve ser escolhida de acordo com as características dos dados, como, por exemplo, se estes são contínuos ou discretos, e se há comparação entre grupos, uma vez que meta-análises não precisam ser necessariamente comparativas. Alguns exemplos de medidas comumente utilizadas são: diferença entre médias (no caso de desfechos contínuos, como volume de sangue perdido), diferença entre médias padronizada (também para desfechos contínuos, mas que precisam ser padronizados, como variação na dor antes e após um procedimento medida por escalas diferentes), risco relativo (desfecho dicotômico, e.g. cura da doença), *odds ratio* (também dicotômico, mas representa *chance* em vez de *risco*. Utilizado em alguns tipos de estudos em que não é possível calcular risco relativo, como no caso de estudos do tipo caso-controle e regressão logística) e *hazard ratio* (considera o tempo até a ocorrência do desfecho, e.g. sobrevida livre de progressão)<sup>97,99</sup>.

Como muitos dos desfechos de estudos clínicos avaliam o sucesso/falha de uma intervenção, sendo então dicotômicos (e.g.: morreu vs não morreu, curou vs não curou), a razão de riscos, também chamada de risco relativo (RR) se torna uma medida de efeito simples e intuitiva<sup>92,99</sup>.

Para RR, os cálculos envolvidos na meta-análise são realizados através de transformação logarítmica, e o resultado é convertido para a métrica original ao final para o reporte. A transformação logarítmica é necessária para manter simetria na análise, o que é perdido se os cálculos forem realizados com a escala

original. Por exemplo, uma análise hipotética visa a comparar X com Y. Dois estudos com o mesmo número de pacientes foram encontrados, e ambos mostraram riscos da mesma magnitude, porém cada um favorecendo uma das intervenções. O RR do primeiro estudo é 2,00 e do segundo 0,50. Como apresentam a mesma magnitude, o esperado é que o risco combinado resulte no valor nulo (1,00). Porém, na prática, o valor obtido é 1,25. Ao usar a escala logarítmica, esse problema é resolvido e o valor nulo esperado é obtido. O log de cada um desses RR é +0,693 e -0,693, e o valor combinado é o da nulidade (0,00)<sup>99</sup>.

### 3.2.2.3 Modelos de efeitos fixo e aleatórios

Um dos principais pontos que difere a meta-análise de uma simples análise em *pool* é o peso atribuído a cada um dos estudos. Dois modelos estatísticos podem ser escolhidos para essa atribuição de peso: o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios<sup>99,100,106</sup>.

No modelo de efeito fixo, assume-se que existe apenas uma medida de efeito verdadeira. Ou seja, toda a variação observada entre os estudos individuais é devida a erro de amostragem. Esse modelo é utilizado quando os estudos primários são extremamente similares e há certeza sobre a ausência de variação de efeito entre eles. Na prática, é difícil existir uma situação em que esse quadro seja verdadeiro<sup>99,100,106-108</sup>.

No modelo de efeitos aleatórios, a medida de efeito verdadeira pode variar entre os estudos. Nesse caso, assume-se que os estudos primários não são idênticos e é plausível que haja variação entre seus resultados (e.g. porque um estudo apresenta uma população ligeiramente mais velha que outro). Dessa forma, há mais de um efeito verdadeiro, e a meta-análise fornece uma média desses efeitos. Nesse modelo, além do erro de amostragem (variância intra-estudo), existe também a variância interestudos ( $T^2$ ). Esse segundo tipo de variação pode ser estimado da seguinte maneira, pelo método de DerSimonian e Laird<sup>99,100,106,109,110</sup>:

$$T^2 = \frac{Q - gl}{c} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde:

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i Y_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k W_i Y_i)^2}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (\text{Equação 2})$$

$$gl = k - 1 \quad (\text{Equação 3})$$

$$C = \sum W_i - \frac{\sum W_i^2}{\sum W_i} \quad (\text{Equação 4})$$

Sendo que,

k é o número de estudos;

W é o peso de cada estudo (inverso da variância);

Y é o efeito observado;

gl significa graus de liberdade.

Considerando o apresentado, a atribuição de peso aos estudos no modelo de efeito fixo considera apenas o inverso da variância intra-estudo, enquanto que no modelo de efeitos aleatórios, a variância intra-estudo deve ser somada ao valor de  $T^2$ . Sendo assim, no modelo de efeito fixo, estudos com maior 'n' amostral tendem a receber um peso maior, pois o efeito é único e mais preciso nos estudos maiores. Por outro lado, no modelo de efeitos aleatórios existe mais de um efeito verdadeiro. Dessa forma, os estudos menores não podem ser ignorados, e a distribuição de pesos tende a ser mais equilibrada. Consequentemente, como os estudos com 'n' amostral menor (mais imprecisos) recebem um peso maior no modelo de efeitos aleatórios, os intervalos de confiança serão mais largos. A única exceção é quando  $T^2$  é igual a 0. Neste caso, ambos os modelos apresentarão o mesmo resultado <sup>99,106</sup>.

#### 3.2.2.4 Heterogeneidade

No modelo de efeitos aleatórios, assume-se que há variação entre as estimativas de efeito dos diferentes estudos. Essa variação, correspondente à variação interestudos e representada por  $T^2$ , é chamada de heterogeneidade. Heterogeneidade elevada é um indicativo de que há diferenças importantes entre os estudos primários <sup>99,111</sup>.

Na prática, para se determinar a heterogeneidade de uma meta-análise, primeiramente, a variância total deve ser computada. A seguir, deve-se estimar a variância caso houvesse apenas um efeito único (variância intra-estudo) e subtrair este valor da variância total <sup>99</sup>.

Para avaliar se há heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos, um teste de  $X^2$  (qui-quadrado) considerando a hipótese nula de que todos os estudos apresentam a mesma estimativa de efeito deve ser conduzido. Se o valor obtido for menor do que o  $\alpha$  definido (e.g.  $p = 0,05$ ), a hipótese nula é rejeitada e pode-se concluir que há heterogeneidade entre os estudos. É importante ressaltar que um  $p > \alpha$  não significa necessariamente que os estudos são homogêneos, uma vez que a ausência de significância pode ser devido à falta de poder estatístico <sup>99,112</sup>.

Para se avaliar a proporção de heterogeneidade presente em relação à variação total (variação intra + inter estudos) a estatística de  $I^2$  pode ser utilizada. Essa proporção é calculada da seguinte forma <sup>112</sup>:

$$I^2 = \left( \frac{Q - gl}{Q} \right) \times 100\% \quad (\text{Equação 5})$$

O valor de  $I^2$  está relacionado com a sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos, e não com a localização dos efeitos. Dessa forma, essa estimativa pode ser vista como uma medida da inconsistência entre os estudos. É importante mencionar que estudos com baixa precisão podem resultar em um baixo valor de  $I^2$  devido à sobreposição de intervalos de confiança excessivamente amplos. Sendo assim, nesses casos, o valor de  $I^2$  deve ser interpretado com precaução <sup>92,99</sup>.

De acordo com o *Handbook* da Colaboração Cochrane, a heterogeneidade estimada por  $I^2$  pode ser classificada da seguinte forma <sup>87</sup>:

- 0% a 40%: baixa;
- 30% a 60%: moderada;
- 50% a 90%: substancial;
- 75% a 100%: considerável.

Para tentar entender a causa da heterogeneidade, diversas abordagens podem ser experimentadas. Dentre elas: análises de subgrupo, análises de

meta-regressão, retirada hipotética de estudos, e mudança no método estatístico. Porém, nem sempre será possível explicar um valor elevado de  $I^2$ . Se os estudos forem muito diferentes entre si, a melhor abordagem pode ser não realizar meta-análise<sup>87,101,111,113</sup>.

### 3.2.2.5 Métodos meta-analíticos

Os métodos meta-analíticos mais utilizados são o inverso da variância, Mantel Haenszel e Peto<sup>97,99,114-116</sup>. A seguir será descrito apenas o método inverso da variância, pois este é de maior relevância para este projeto.

O método que utiliza o inverso da variância para calcular a estimativa de efeito pode ser aplicado tanto para meta-análises de modelos de efeitos aleatórios como de efeito fixo. A diferença consiste basicamente na inclusão da variância entre os estudos ( $T^2$ ) no caso do modelo de efeitos aleatórios<sup>99</sup>.

Para o modelo de efeito fixo, o cálculo é descrito a seguir. Primeiramente, deve-se atribuir os pesos aos estudos:

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}} \quad (\text{Equação 6})$$

Onde:

$W$  é peso do estudo;

$V_{Y_i}$  é a variância devido ao erro de amostragem de cada estudo (i).

A seguir, a média ponderada é calculada através da soma da multiplicação de cada estimativa de efeito vezes o peso atribuído ao estudo, e dividindo-se esta soma pela soma dos pesos<sup>99</sup>.

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad (\text{Equação 7})$$

Onde:

$M$  é a média ponderada;

$k$  é o número de estudos;

$Y$  é a estimativa de efeito;

$W$  é o peso atribuído.

Na sequência, a variância do efeito global é calculada:

$$V_M = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (\text{Equação 8})$$

O erro padrão da estimativa de efeito global é obtido através da raiz quadrada da variância:

$$EP_M = \sqrt{V_M} \quad (\text{Equação 9})$$

A seguir, o intervalo de confiança de 95% é estimado:

$$\text{Limite inferior} = M - 1,96 \times EP_M \quad (\text{Equação 10})$$

$$\text{Limite superior} = M + 1,96 \times EP_M \quad (\text{Equação 11})$$

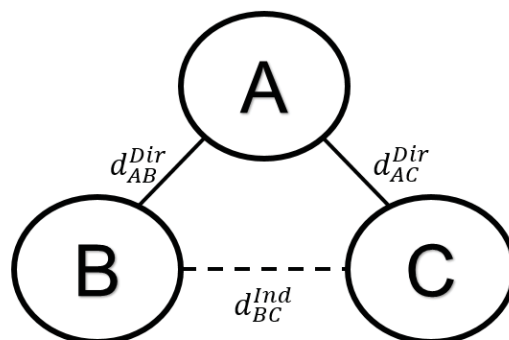
Para o modelo de efeitos aleatórios o cálculo transcorre da mesma maneira, com a diferença de que à variância intra-estudo deve-se somar o valor de  $T^2$ <sup>99</sup>.

### 3.2.2.6 Meta-análise em rede

Através da meta-análise tradicional (em pares), não é possível comparar simultaneamente mais de duas intervenções. Neste caso, uma ferramenta conhecida como meta-análise em rede (também chamada de *network meta-analysis* ou *mixed treatment comparison*) pode ser utilizada<sup>117-120</sup>.

Por meio da meta-análise em rede, medidas de efeito de intervenções que não foram comparadas diretamente em estudos clínicos podem ser calculadas indiretamente, através de um comparador comum. Por exemplo, para uma dada doença existem três drogas, A, B e C. A droga A foi comparada em ECRs com as drogas B e C, porém B e C nunca foram comparadas diretamente. Através do comparador comum, A, é possível estimar a medida de efeito relativa de B em relação a C. Esse processo é exemplificado na Figura 4<sup>117,118,120-124</sup>.

FIGURA 4 – ESQUEMA EXEMPLIFICANDO O PROCESSO DE ESTIMATIVA DE EFEITO INDIRETA.



FONTE: O autor (2019).

Sendo assim, a estimativa indireta entre B e C pode ser obtida da seguinte maneira:

$$d_{BC}^{Ind} = d_{AC}^{Dir} - d_{AB}^{Dir} \quad (\text{Equação 12})$$

A variância da estimativa indireta equivale à soma da variância das estimativas diretas:

$$V_{BD}^{Ind} = V_{AC}^{Dir} + V_{AB}^{Dir} \quad (\text{Equação 13})$$

Além disso, quando há evidências diretas e indiretas disponíveis para uma mesma comparação, é possível calcular uma medida de efeito mista, usando, por exemplo, o inverso da variância <sup>117,122,125</sup>.

Com o aumento do número de intervenções e aumento da complexidade da rede, cálculos mais avançados se fazem necessários para estimar as medidas de efeito das meta-análises. Nesse contexto, a meta-análise bayesiana utilizando simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC) se torna uma abordagem apropriada, pois possibilita a utilização de simulação para estimar valores que não podem ser calculados analiticamente. Essa abordagem vem ganhando espaço nos últimos anos, devido ao avanço da capacidade computacional e desenvolvimento de softwares específicos, uma vez que estas análises podem requerer um elevado poder de processamento <sup>99,117,126</sup>.

A estatística bayesiana recebe esse nome pois é baseada no Teorema de Bayes. Nessa abordagem, uma distribuição de probabilidade *a priori* é combinada com a verossimilhança (*likelihood*) para resultar numa distribuição *a*

*posteriori*. Ou seja, o Teorema de Bayes é utilizado para revisar a distribuição de probabilidade prévia à luz de novos dados adquiridos, resultando numa distribuição de probabilidade posterior<sup>107,117,127</sup>. Este conceito é exemplificado na equação abaixo.

$$p(\theta|Y) = \frac{p(Y|\theta)}{p(Y)} \times p(\theta) \quad (\text{Equação 14})$$

Dado que:

p se refere à probabilidade;

$\theta$  é o parâmetro que se deseja estimar;

Y corresponde aos novos dados adquiridos.

$p(Y)$  é apenas um fator normalizador que assegura que  $\int p(\theta|Y)d\theta = 1$ , sendo que seu valor não é de interesse. Dessa forma, a equação 14 pode ser interpretada da seguinte forma:

$$\textit{Posteriori} = \textit{Verossimilhança} \times \textit{Priori} \quad (\text{Equação 15})$$

Na análise bayesiana, uma distribuição de probabilidade *a priori* deve ser definida, o que reflete uma incerteza (crença) sobre o efeito antes da condução da análise. Quando não há informação anterior, a distribuição prévia pode ser não informativa ou vaga (e.g.  $d \sim \text{Normal}(0, 100^2)$ ), estratégia geralmente adotada na condução de meta-análises em rede<sup>99,107,117,128</sup>.

Ao contrário do sugerido para a meta-análise em pares frequentista, a escolha do modelo bayesiano mais adequado (efeito fixo ou efeitos aleatórios) depende da avaliação *do deviance information criteria* (DIC). O DIC é igual ao desvio médio posterior somado ao número de parâmetros. Modelos com DIC menores são preferíveis pois são menos complexos<sup>117,129</sup>.

Em vez de estimar intervalos de confiança, como na estatística frequentista, a estatística bayesiana estima *intervalos de credibilidade* (ICr). Um ICr 95% indica uma probabilidade de 95% de que o efeito verdadeiro esteja no intervalo mostrado. Já um IC 95% indica que 95% dos IC calculados incluirão o valor verdadeiro da estimativa de efeito<sup>99,107,130</sup>.



Alguns fatores devem ser verificados durante a condução de meta-análises em rede para assegurar a confiabilidade dos resultados, além daqueles aplicáveis também à meta-análise em pares (como a heterogeneidade). Estes fatores podem ser resumidos em transitividade e (in)consistência <sup>118</sup>.

A transitividade assegura que os estudos comparados pela meta-análise em rede são semelhantes. As características dos pacientes e dos tratamentos devem ser parecidas, ou seja, os modificadores de efeito devem ter uma distribuição similar entre os estudos. Esse pressuposto não pode ser avaliado estatisticamente, mas sua validade pode ser examinada de uma maneira conceitual e epidemiológica. Idealmente, os participantes dos diferentes estudos devem ser semelhantes o suficiente de maneira que pudessem fazer parte de um *mega-trial* <sup>118,122,125,131</sup>.

A consistência pode ser considerada a manifestação estatística da transitividade. Esta medida indica se os valores estimados direta e indiretamente estão em concordância. Quando não há concordância estatística, é dito que há inconsistência no modelo. A inconsistência pode ser vista como um tipo especial de heterogeneidade: a segunda é resultante da variação dos modificadores de efeito entre os diferentes *estudos*, enquanto a primeira é resultante da variação dos modificadores de efeito entre as diferentes *comparações*. Contudo, só é possível avaliar a inconsistência quando há evidência direta e indireta para uma mesma comparação. Ou seja, a formação de *loops* fechados na rede é essencial para que a inconsistência possa ser estimada. Diversos métodos para avaliação de inconsistência são descritos na literatura. Dentre eles, figura a técnica de *node splitting*. Nesse método, a evidência direta para uma comparação específica é excluída da rede e comparada com a evidência indireta restante. As duas estimativas são então comparadas com um teste-Z. Essa estimativa é realizada para cada nó da rede <sup>118,122,125,129,132-135</sup>.

O uso de MCMC em análises estáticas bayesianas tem se tornado frequente por permitir a execução de redes complexas através de simulação. Primeiramente, um valor inicial do parâmetro é escolhido aleatoriamente. A cada iteração, esse parâmetro é atualizado seguindo um processo estocástico. Depois de muitas iterações, uma estimativa acurada do modelo é obtida. Como cada cadeia é iniciada com um valor aleatório diferente, sugere-se que pelo menos três cadeias sejam experimentadas. Além disso, as primeiras iterações devem

ser descartadas (*burn-in*). A fim de se verificar se a convergência foi atingida, algumas estratégias podem ser utilizadas. Por exemplo, o método de Brooks-Gelman-Rubin executa diversas cadeias com valores iniciais diferentes e compara os resultados. Numericamente, a convergência pode ser avaliada através do cálculo do *Potential Scale Reduction Factor* (PSRF), que leva em conta a variância das cadeias. Se o valor de PSRF for próximo a 1, significa que houve convergência<sup>117,127,136,137</sup>.

A meta-análise em rede, além de permitir a comparação de diversos tratamentos simultaneamente, também estima qual destes tem a probabilidade de ser a melhor opção para determinado desfecho, através de uma análise de ranqueamento. Para tal, a análise conhecida como SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*) pode ser utilizada. Nessa análise, valores próximos a 1 indicam maior probabilidade de o tratamento ser o melhor e próximos a 0 indicam menor probabilidade. Para cada tratamento  $x$  de um total de  $y$  tratamentos, deve-se calcular o vetor  $y$  de probabilidades cumulativas ( $cum_{x,z}$ ) para estar entre os  $z$  melhores tratamentos  $z = 1, 2, \dots, y$ . Dessa forma, o valor de SUCRA para cada tratamento pode ser obtido<sup>138</sup>:

$$SUCRA_x = \frac{\sum_{z=1}^{y-1} cum_{x,z}}{y-1} \quad (\text{Equação 16})$$

### 3.2.3 Avaliações econômicas em saúde

Os recursos disponíveis para um país investir em determinada área, como a saúde, são limitados. Dessa forma, é preciso encontrar a maneira mais eficiente de maximizar o ganho em saúde escolhendo a(s) alternativa(s) que trazem o maior benefício para a população da forma mais econômica possível<sup>10,11,139</sup>.

A fim de se comparar alternativas diferentes para um mesmo problema de saúde, os custos e consequências relacionados a cada uma das opções devem ser estimados. Os custos se referem aos valores dos recursos associados à intervenção (incluindo custos de materiais, custos de recursos humanos e até mesmo custos devido à incapacidade do paciente em realizar suas atividades rotineiras), e consequência são os efeitos em saúde decorrentes de determinada

intervenção, relacionados com a eficácia do tratamento e seu impacto na saúde do paciente <sup>11,139</sup>.

### 3.2.3.1 Tipos de avaliações econômicas comparativas em saúde

De uma maneira geral, os estudos econômicos comparativos em saúde podem ser classificados como: análise de custo-consequência, análise de custo-minimização, análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade e análise de custo-benefício <sup>10,139</sup>.

A análise de custo-consequência é a mais simples dentre as citadas. Resume-se na apresentação dos custos e efeitos das intervenções de maneira desagregada, por exemplo, através de uma tabela. Nessa tabela, seriam mostrados os custos de cada alternativa e o efeito na saúde decorrente do uso de cada intervenção, porém sem analisar esses parâmetros de forma conjunta. Contudo, muitas vezes o leitor ou tomador de decisões não está preparado para processar a informação dessa forma desagregada, por isso esse tipo de estudo é menos frequentemente encontrado <sup>10,139</sup>.

Na análise de custo-minimização, considera-se que ambas as intervenções causam os mesmos efeitos, ou seja, apenas os custos são diferentes. Dessa forma, a opção a ser escolhida é aquela que apresenta o menor custo <sup>10,139</sup>.

Na análise de custo-efetividade, os desfechos são medidos em unidades naturais, como “anos de vidas ganhos” ou “número de hospitalizações evitadas”. Nesse tipo de análise, os custos e os efeitos relacionados às alternativas devem ser estimados, e em seguida a diferença entre os custos e efeitos das alternativas podem ser calculadas, resultando em custos e efeitos incrementais. Quando a razão entre a diferença dos custos e efeitos é estimada, recebe o nome de *razão de custo-efetividade incremental* (referido pela sigla ICER, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio*). O ICER é calculado de acordo com a fórmula abaixo <sup>139-141</sup>:

$$ICER = \frac{Custo_a - Custo_b}{Efeito_a - Efeito_b} = \frac{\Delta Custo}{\Delta Efeito} \quad (\text{Equação 17})$$

Outra forma de apresentar o resultado, considerando o limiar de custo-efetividade ( $\lambda$ ), é através do cálculo do *benefício líquido esperado*, que pode ser expresso tanto na escala de custos (benefício monetário líquido) como na escala de efeitos (benefício em saúde líquido), conforme as fórmulas abaixo<sup>139</sup>.

$$\text{Benefício monetário líquido} = \lambda \times \Delta\text{Efeito} - \Delta\text{Custo} > 0 \quad (\text{Equação 18})$$

$$\text{Benefício em saúde líquido} = \Delta\text{Efeito} - \frac{\Delta\text{Custo}}{\lambda} > 0 \quad (\text{Equação 19})$$

Contudo, na análise de custo-efetividade não é possível considerar mais de um efeito simultaneamente. Por exemplo, é possível estimar a diferença entre dois medicamentos em relação aos anos de vida ganhos, mas se um destes causa muitos eventos adversos que afetam a qualidade de vida do paciente, isso não será considerado no mesmo desfecho<sup>10,142</sup>.

A análise de custo-utilidade supera a situação descrita acima através da utilização do desfecho *anos de vida ajustados pela qualidade* (referido como QALY, do inglês *quality-adjusted life year*). Ao utilizar QALY, não apenas o ganho em anos de vida do paciente é considerado, mas também a qualidade destes anos. Ou seja, se uma intervenção aumenta a expectativa de vida do paciente, porém ao custo de eventos adversos recorrentes ou incapacidade física, isso será considerado na medida de efetividade. Esse tipo de análise recebe o nome de *custo-utilidade* pois a qualidade de vida dos diferentes estados de saúde é estimada através de valores de *utilidade*, que geralmente variam de 0 (morte) a 1 (saúde perfeita). Os dados de utilidade devem ser obtidos através de metodologias específicas (*standard gamble*, *time trade-off*), que podem ser trabalhosas, ou por meio de questionários específicos para dados de utilidade (EQ-5D). Muitas vezes, os dados de utilidade não são encontrados na literatura científica com facilidade, além de seus valores poderem variar de forma significativa entre países. Alguns autores classificam a análise de custo-utilidade como um tipo de análise de custo-efetividade, em que se utiliza QALY como desfecho<sup>10,139,141</sup>.

Por último, a análise de custo-benefício atribui valores monetários para ambos custos e desfechos. Esse tipo de análise apresenta a vantagem de permitir a comparação de intervenções de categorias muito diferentes, como um

programa na área da saúde em relação a um programa de segurança pública, por exemplo. Contudo, o principal desafio está em atribuir um valor monetário ao desfecho, como o preço de uma morte evitada. Por esse principal motivo, a análise de custo-benefício não é tão utilizada na área da saúde como as análises de custo-efetividade e custo-utilidade <sup>10,139</sup>.

### 3.2.3.2 Custos

Os custos utilizados em análises econômicas em saúde podem ser classificados, de maneira geral, nas seguintes categorias: custos diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e custos intangíveis <sup>10,11</sup>.

Os custos diretos médicos são aqueles relacionados com os insumos médicos utilizados durante o tratamento, como o preço dos medicamentos, dos exames de diagnóstico e de monitoramento e custo das consultas. São os mais fáceis de serem medidos e normalmente os mais reportados pelos estudos econômicos <sup>10,11,143</sup>.

Os custos diretos não médicos são aqueles gastos pelo paciente e sua família que estão associados ao tratamento, mas de maneira não médica. São rotineiramente referidos na literatura científica como *out of pocket costs*. Por exemplo, incluem os custos com o transporte e alimentação de um paciente do interior do país que vai realizar o tratamento em hospital de referência em outra cidade <sup>10,11</sup>.

Os custos indiretos são aqueles relacionados com a perda de produtividade do paciente em razão da doença ou da morte prematura. Por exemplo, quando um paciente com quadro de enxaqueca se ausenta do trabalho devido a um episódio de crise dessa condição de saúde <sup>10,11,143</sup>.

Os custos intangíveis são os mais difíceis de serem medidos. Referem-se aos custos das dores, sofrimento e ansiedade decorrentes da doença e do seu tratamento. Correspondem ao tipo de custo incorporado às análises econômicas em saúde em menor frequência <sup>10,143</sup>.

Para definir quais custos devem ser incluídos na análise, a perspectiva adotada pelo estudo deve ser observada. Por exemplo, um estudo com perspectiva da sociedade deveria incluir custos indiretos, enquanto que estes não são relevantes para a perspectiva de um hospital privado ou do SUS<sup>139</sup>.

As duas principais estratégias utilizadas na identificação dos recursos são microcusteio (*bottom-up*) e macrocusteio (*top-down*). De uma maneira geral, o macrocusteio considera os custos como “pacotes”, como o custo de uma diária em UTI após uma cirurgia. Ao contrário, o microcusteio identifica todas as atividades e itens relacionados à essa internação, e estes custos individuais devem ser somados. Na prática, é comum observar uma mistura dessas estratégias nas análises econômicas, pois há grande dependência da disponibilidade de dados <sup>139,144</sup>.

### 3.2.3.3 Taxa de desconto

Custos e benefícios que ocorrem em momentos diferentes não devem receber o mesmo valor. A base para essa afirmação se dá pela preferência em se pagar pelos custos no futuro do que imediatamente, e porque recursos não gastos imediatamente podem ser investidos e gerar lucro. Além disso, dinheiro e saúde presentes são mais valorados do que dinheiro e saúde futuros <sup>139,145</sup>.

Dessa forma, os custos e desfechos de análises econômicas em saúde são normalmente corrigidos pela taxa de desconto, mostrada na fórmula a seguir:

$$Vp = \frac{Vfn}{(1+t_d)^n} \quad (\text{Equação 20})$$

Onde,

Vp é o valor presente;

Vfn é o valor futuro no ano n;

td é a taxa de desconto;

n é o número de anos transcorridos.

O valor sugerido a ser utilizado como taxa de desconto pelas diretrizes brasileiras de avaliação econômica é de 5% ao ano, porém taxas menores são recomendadas por órgãos de outros países <sup>12,145</sup>.

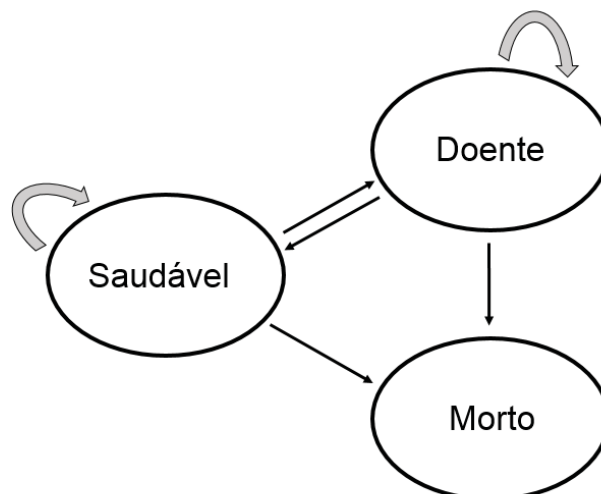
#### 3.2.3.4 Análise de decisão em avaliações econômicas em saúde

A análise de decisão é utilizada para lidar com cenários de elevada incerteza. Nesse contexto, um modelo analítico é desenvolvido para representar o problema em questão, e relações matemáticas são utilizadas para definir a série de consequências possíveis considerando-se as alternativas avaliadas. Dessa forma, para cada uma das alternativas, um custo esperado e um efeito esperado serão calculados <sup>146</sup>.

Após identificado o problema em saúde que se deseja analisar, o modelo analítico mais apropriado deve ser definido. Se o problema de saúde for simples, como uma situação aguda e limitada, uma árvore de decisão pode ser utilizada. Quando se trata de uma condição crônica de saúde, em que um acompanhamento ao longo da vida do paciente é relevante, um modelo mais complexo pode ser necessário (e.g. modelos de Markov). O modelo pode ser percorrido por uma população agregada (modelo baseado em uma coorte), que avalia a proporção da população que experimenta os diferentes eventos, ou individualmente – conhecido como microssimulação – em que cada paciente percorre o modelo analítico separadamente. Além disso, deve-se considerar se há interação entre os indivíduos ou não (e.g. no caso de doenças infecciosas, considerar interação entre a população a fim de se estimar a transmissão da doença pode ser importante) e se o modelo é baseado em *estados* de saúde (e.g. modelos de Markov) ou em *eventos* em saúde (e.g. simulação de eventos discretos)<sup>147-152</sup>.

O modelo de Markov é baseado na existência de estados de saúde mutuamente exclusivos, que representam as possíveis consequências dos tratamentos comparados. Dessa forma, a população migra entre os diferentes estados de acordo com probabilidades de transição durante uma série de períodos de tempo discretos, chamados de *ciclos*. Ou seja, em cada ciclo o paciente se encontra em apenas um estado, podendo migrar para outro ao final do ciclo atual ou permanecer no mesmo estado de saúde. Os custos e desfechos são somados considerando o tempo em que o paciente permaneceu em cada estado durante a execução do modelo<sup>10,146,149,153</sup>. Uma representação esquemática de um modelo de Markov com três estados é apresentado na Figura 5.

FIGURA 5 – ESQUEMA DA ESTRUTURA DE UM MODELO DE MARKOV.



FONTE: O autor (2019).

No exemplo apresentado, o paciente pode ocupar apenas um dos três estados (saudável, doente, morto) durante um ciclo. As flechas indicam a orientação em que as migrações podem ocorrer. Nesse caso, um indivíduo sadio pode se tornar doente, mas também pode se recuperar e voltar a ficar sadio, como mostram as flechas. Por outro lado, após morrer, o indivíduo não pode voltar a ocupar os outros estados. Esse tipo de estado é chamado de *absortivo*<sup>146,149,150,153</sup>.

Apesar de sua flexibilidade, os modelos de Markov estão sujeitos à propriedade markoviana, que se refere à falta de memória deste tipo de modelo. Ou seja, após mudar para um estado novo, a informação sobre qual(is) estado(s) o indivíduo ocupou é perdida. Caso seja necessário considerar a informação de estados anteriores no modelo, a construção de estados adicionais será inevitável<sup>146,150</sup>.

No modelo de Markov tradicional, pressupõe-se que os indivíduos permanecerão em um mesmo estado até o final do ciclo, quando, então, poderão transitar para estados diferentes. Contudo, no mundo real, os pacientes transitam entre estados de saúde de forma contínua. Por exemplo, em um modelo com ciclo de 1 ano, os indivíduos doentes podem morrer após 3 meses, 6 meses ou 9 meses, e não necessariamente ao final do ciclo. Para levar esse comportamento em consideração, aplica-se a correção de meio de ciclo (*half-cycle correction*) ou a correção dentro do ciclo (*within-cycle correction*). No

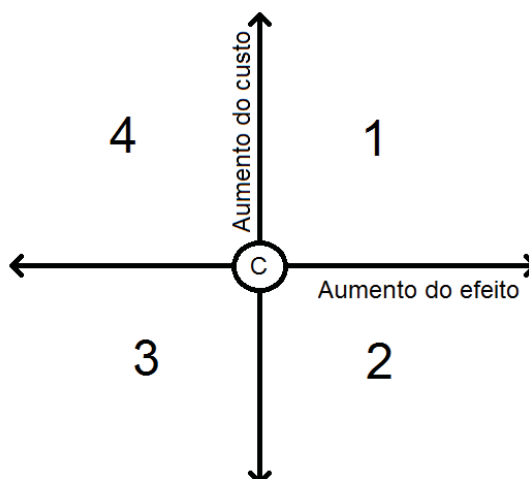


primeiro caso, divide-se os custos e desfechos por dois no primeiro e no último ciclos, e no segundo caso, concede-se metade dos custos e desfechos ao início do ciclo e metade ao final, considerando-se o próximo estado para o qual a coorte migrou <sup>10,154-156</sup>.

### 3.2.3.5 Interpretação da análise de custo-efetividade

Após calcular os custos e efeitos incrementais entre as intervenções comparadas, um *plano de custo-efetividade* pode ser construído para visualização dos resultados<sup>139,140</sup>. Um exemplo deste gráfico é mostrado na Figura 6.

FIGURA 6 – PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE.



FONTE: O autor (2019).

Nessa figura, a letra C representa a alternativa comparadora. Se a intervenção sendo comparada à C se encontrar no quadrante 1, significa que esta produz mais efeito que o comparador, porém é mais cara. O contrário acontece no caso de a intervenção se localizar no quadrante 3, onde esta será menos eficaz, porém mais barata. Em ambas situações, será necessário realizar o cálculo do ICER para se avaliar o custo adicional por cada unidade de desfecho, e comparar este valor com um valor de referência limite para se determinar se a adoção da intervenção é custo-efetiva. Já no caso de a intervenção se localizar nos quadrantes 2 ou 4 em relação ao comparador, a

interpretação se torna mais simples. No caso do quadrante 2, a intervenção produz mais efeito por um custo menor. Nesse caso, é chamada de *dominante* e deve ser adotada com base na análise de custo-efetividade. Quando localizada no quadrante 4, a intervenção produz menos efeito por um custo maior. É chamada de *dominada* e não deve ser adotada <sup>139</sup>.

### 3.2.3.6 Modelos probabilísticos

Com o propósito de se considerar a incerteza dos parâmetros na análise, é possível tornar o modelo probabilístico. Dessa forma, em vez de se utilizar um valor único para o parâmetro (determinístico), diferentes valores serão amostrados de uma distribuição, através do método de Monte Carlo. Esse tipo de incerteza é chamado de incerteza de segunda ordem, a fim de se diferenciar da aplicação de Monte Carlo utilizada em modelos de microsimulação, quando é chamada de incerteza de primeira ordem e se refere à variabilidade entre os pacientes. A incerteza de segunda ordem pode ser aplicada tanto em modelos individuais como de coorte. São realizadas várias iterações do modelo, sendo que em cada iteração um valor diferente oriundo das distribuições que representam os parâmetros será utilizado, e, ao final, a média de custo e efeito de todas as iterações é calculada, juntamente com a medida de dispersão. O tipo de distribuição a ser utilizado depende das características do parâmetro. Por exemplo, probabilidades, que assumem valores entre 0 e 1, são bem representadas pela distribuição  $\beta$ , ao passo que custos, que não podem assumir valores negativos e não apresentam um limite superior, podem ser representados pela distribuição  $\gamma$ . A incerteza de segunda ordem é rotineiramente apresentada como uma forma de análise de sensibilidade, conhecida como *análise de sensibilidade probabilística*, porém a análise base pode já ser conduzida na forma probabilística <sup>139,146,150,157,158</sup>.

Através da análise probabilística, é possível construir uma *curva de aceitabilidade de custo-efetividade*, em que a proporção de iterações em que cada uma das intervenções foi a mais custo-efetiva é plotada no eixo y, em relação a diferentes limiares de custo-efetividade no eixo x. Dessa forma, é possível avaliar qual estratégia é mais custo-efetiva dependendo da disposição a pagar, e se ter ideia da incerteza relacionada a este resultado (quando uma

alternativa se apresenta como a mais custo-efetiva 100% das vezes, a incerteza é baixa, quando o valor é similar ao da(s) outra(s) alternativa(s), a incerteza é elevada)<sup>146,159,160</sup>.

### 3.2.3.7 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade consiste na variação dos parâmetros da análise para verificar sua influência nos resultados. Pode ser determinística ou probabilística. A forma determinística pode ser univariada, em que a análise é conduzida com determinado parâmetro recebendo n valores dentro de um intervalo de opções, ou multivariada, em que mais de um parâmetro é variado simultaneamente, da mesma forma descrita para a análise univariada<sup>139,150,161</sup>.

Quando utilizada análise de sensibilidade probabilística (descrita no tópico anterior), o plano de custo-efetividade é apresentado com vários pontos correspondentes a uma intervenção – em vez de apenas um – sendo que cada ponto corresponde a uma iteração (gráfico de dispersão). Dessa forma, é possível visualizar a magnitude da incerteza da análise<sup>139,150,158,161</sup>.

### 3.2.3.8 Análise de valor da informação

As decisões são realizadas em um cenário de incertezas, sendo assim, há sempre a possibilidade de que a decisão errada tenha sido tomada. Se este for o caso, haverá gastos com uma tecnologia que não é a melhor opção. A análise de valor esperado da informação perfeita (EVPI, do inglês, *expected value of perfect information*) estima o custo da incerteza, que corresponde ao valor máximo a ser gasto com pesquisas futuras para eliminá-la. Se o valor do EVPI for baixo, significa que é melhor acatar a decisão atual. Se o valor for alto, há um indicativo de um ambiente com incerteza elevada que pode interferir na decisão, e que novas pesquisas devem ser conduzidas para reduzir a incerteza e fazer uma tomada de decisão mais segura<sup>146,162</sup>.

A estimativa do EVPI depende dos resultados da análise probabilística. De maneira resumida, o EVPI corresponde à diferença entre o benefício líquido com informação perfeita (sem incertezas) e o benefício líquido do cenário atual (com incertezas). Para cada iteração, a alternativa mais custo-efetiva é

determinada, ou seja, aquela que gera maior benefício líquido. Caso a opção com maior benefício líquido da primeira iteração seja a mesma determinada pelo modelo (média de todas as iterações), a opção correta foi feita ao escolher esta alternativa e a perda de oportunidade é 0. Já na iteração seguinte, caso a alternativa com maior benefício líquido seja outra, a perda de oportunidade corresponde à diferença entre o benefício líquido obtido naquela iteração em relação ao benefício líquido médio determinado pelo modelo. Essa perda de oportunidade pode ser contabilizada tanto na escala de efeitos como de custos. A perda de oportunidade final será a média das perdas de cada uma das iterações, e corresponde aos QALYs ou dinheiro perdido por não ter sido feita a decisão correta. O valor obtido é equivalente a um paciente, então deve-se multiplicar esse resultado pelo número de indivíduos afetados pela condição de saúde. O EVPI populacional corresponde ao valor máximo a ser gasto com pesquisas futuras para eliminar toda a incerteza. Além disso, o valor de EVPI pode ser ajustado considerando diferentes horizontes temporais <sup>146,162,163</sup>.

A fim de se investigar um pouco mais a origem da incerteza, pode-se conduzir a análise de valor esperado da informação perfeita parcial (EVPPI, do inglês, *expected value of partial perfect information*). Esta análise apresenta teoria similar ao EVPI, porém apenas o benefício máximo (com informação perfeita) de um parâmetro é considerado, continuando os outros parâmetros a ter incerteza. Dessa forma, é possível estimar os parâmetros cuja incerteza causa maior influência na decisão analítica, e para onde direcionar pesquisas futuras (e.g. ECRs para reduzir incerteza de dados de eficácia, ou estudos de qualidade de vida para minimizar a incerteza sobre dados de utilidade) <sup>146,163,164</sup>.

## **CAPÍTULO I**

### **Tratamentos farmacológicos para acromegalia: revisão sistemática e meta-análise em rede**

Publicado em: Leonart, L.P.; Ferreira, V. L.; Tonin, F. S.; Fernandez-Llimos, F.; Pontarolo, R. Medical treatments for acromegaly: a systematic review and network meta-analysis. Value in Health. 2018 Jul; 21 (7): 874-880.

## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença rara resultante da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH), geralmente causada por um adenoma hipofisário<sup>2</sup>. Segundo estudos recentes, a prevalência mundial da acromegalia varia entre 14 e 85 casos por milhão de pessoas, e a incidência anual é de aproximadamente 1 a 11 casos por milhão<sup>15-17</sup>.

Por se tratar de uma doença de evolução lenta, as manifestações clínicas da acromegalia, como aumento das mãos e pés e características faciais grosseiras, podem ser confundidas com sinais de envelhecimento ou outras doenças<sup>19</sup>. Portanto, pacientes com acromegalia normalmente levam de 8 a 10 anos para receber um diagnóstico correto, levando ao surgimento de complicações como problemas cardiovasculares, respiratórios e neoplásicos, responsáveis pelo aumento da mortalidade<sup>4</sup>.

O controle da doença é alcançado quando níveis normais de GH e de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) são atingidos no sangue<sup>7,8</sup>. As modalidades de tratamento atualmente disponíveis são cirurgia, radioterapia e terapia medicamentosa. A cirurgia transfenoidal é a intervenção de primeira linha para o tratamento da acromegalia. No entanto, como a cirurgia muitas vezes não é capaz de remover todo o tumor hipofisário (as taxas de sucesso variam entre 40 a 80%)<sup>19,50,54</sup>, tratamentos farmacológicos adjuvantes são necessários. Além disso, a terapia medicamentosa também é usada quando a cirurgia não é recomendada ou quando o paciente se recusa a se submeter ao procedimento cirúrgico. As opções medicamentosas citadas na literatura para o controle dos níveis de GH e/ou IGF-1 são agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina), análogos da somatostatina (lanreotida, octreotida, pasireotida) e o antagonista do receptor de GH, pegvisomanto<sup>165</sup>.

Como a acromegalia é rara, poucos ensaios clínicos randomizados investigaram essa doença. Da mesma forma, até o momento, nenhuma revisão sistemática com meta-análise foi realizada para comparar todas as classes de tratamento farmacológico utilizadas no controle da acromegalia. Com o surgimento da meta-análise em rede, que avalia evidências diretas e indiretas simultaneamente, um conjunto mais amplo de opções terapêuticas disponíveis pode ser comparado, possibilitando tomadas de decisão conscientes<sup>119</sup>.

Considerando o exposto, uma revisão sistemática seguida por meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados (ECR) foi conduzida a fim de se comparar a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados no tratamento da acromegalia.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Uma revisão sistemática foi realizada de acordo com a declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e com as recomendações da Colaboração Cochrane<sup>90,97,166</sup>. O protocolo do estudo foi publicado no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o código CRD42017059880.

Ensaio clínicos randomizados envolvendo pacientes com acromegalia foram buscados através das bases de dados eletrônicas Medline, Scopus, Web of Science e Scielo. Além disso, busca manual foi realizada procurando-se por potenciais artigos relevantes nas referências dos estudos incluídos. A pesquisa por registros foi realizada em abril de 2017, sem restrição de data. As estratégias de busca englobaram os seguintes descritores: “*clinical trial*”, “*random\**”, “*acromegaly*”, “*octreotide*”, “*lanreotide*”, “*pegvisomant*”, entre outros, combinados com operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca completas encontram-se no Apêndice I.

Dois revisores conduziram independentemente as etapas de leitura de títulos e resumos e de leitura na íntegra dos estudos e, após, compararam os resultados a fim de obter os estudos incluídos pela revisão sistemática. Qualquer discrepância foi resolvida por um terceiro revisor.

Os estudos foram incluídos se preenchessem todos os critérios de elegibilidade: (1) pacientes diagnosticados com acromegalia; (2) ECR *head-to-head* ou comparado com placebo, envolvendo qualquer medicamento usado no tratamento da acromegalia; (3) os estudos deveriam relatar desfechos de eficácia (controle de IGF-1 e/ou controle de GH) ou desfechos de segurança relacionados a eventos adversos.

Os registros que não abordaram desfechos de interesse, outros tipos de estudos (como estudos observacionais de coorte, estudos não comparativos, relatos de casos e revisões da literatura) e artigos publicados em caracteres não-romanos foram excluídos.

## 2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

As seguintes informações foram extraídas de cada estudo: dados relativos ao tratamento avaliado (dosagem, via de administração, duração do tratamento), dados basais (número de pacientes, sexo, idade, tratamentos anteriores), dados de eficácia (valores de GH e IGF-1 antes e após o tratamento, número de pacientes com controle de GH e IGF-1) e resultados de segurança (número de eventos adversos e EAs que levaram à interrupção do tratamento).

A Escala de Jadad<sup>167</sup> e a ferramenta de risco de viés da Cochrane<sup>87</sup> foram utilizadas para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Fatores importantes que podem influenciar a confiabilidade de ensaios clínicos são avaliados por meio dessas ferramentas, como, por exemplo, randomização e cegamento.

## 2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A meta-análise em rede combina evidências diretas e indiretas em uma mesma análise, viabilizando a comparação de tratamentos que não seria possível através de meta-análise pareada<sup>168</sup>. Geralmente baseada em métodos bayesianos, essa abordagem é recomendada pela ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) para comparar eficácia e segurança entre diferentes tratamentos<sup>169</sup>.

Um modelo bayesiano de efeitos aleatórios através de simulação de Monte Carlo via cadeias de Markov (MCMC) foi utilizado. Um modelo de consistência foi construído para cada resultado, e o tamanho do efeito relativo para cada tratamento foi calculado como *odds ratio* (OR) e relatado juntamente com o intervalo de credibilidade (ICr 95%) correspondente. Um *ranking* de probabilidade também foi construído utilizando-se a análise SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve*). Essa classificação estima a probabilidade



de que cada tratamento seja o melhor para cada desfecho, segundo melhor e assim por diante<sup>124,133</sup>.

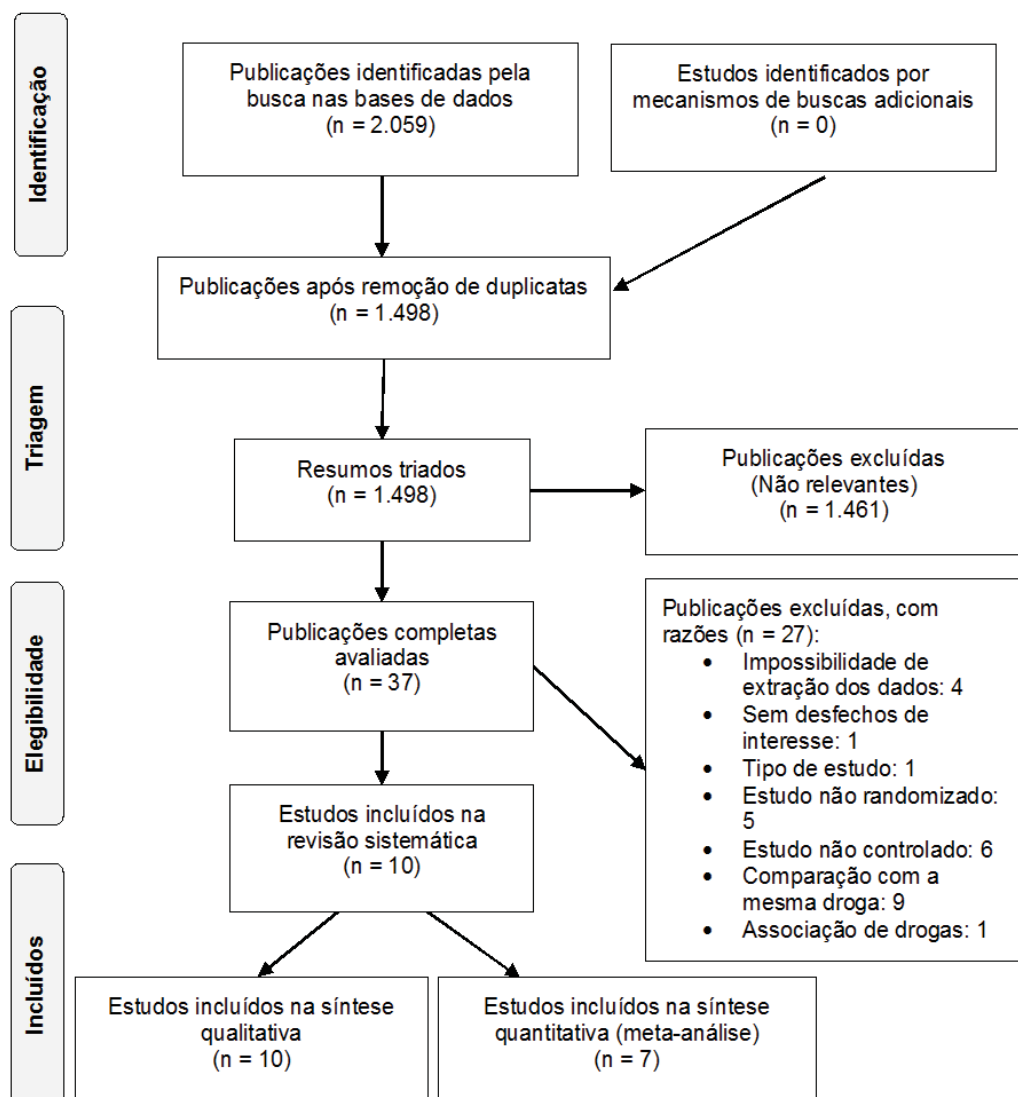
Para avaliar a ausência de divergências entre as comparações diretas e indiretas e estimar a robustez da rede, foi realizada análise de *node-splitting* (valores de  $p < 0,05$  indicam inconsistência)<sup>129,135</sup>. Para garantir consistência com os braços de tratamento fornecidos pelos ECRs e evitar a ocorrência de potenciais vieses, a geometria da rede seguiu o nível de complexidade dos relatos dos estudos primários incluídos na presente meta-análise. Análise de sensibilidade excluindo-se estudos que utilizaram a droga avaliada como terapia primária (antes da cirurgia) foi realizada.

As meta-análises e análise de *node-splitting* foram conduzidas com o software ADDIS (*Aggregate Data Drug Information System*) versão 1.16.8<sup>170</sup>. A análise SUCRA foi conduzida no Excel.

### 3 RESULTADOS

A busca sistemática recuperou um total de 2.059 artigos, dos quais 561 foram excluídos como duplicatas. Após a triagem dos 1.498 artigos restantes por título e resumo, o texto completo de 37 estudos foi avaliado. Destes, 10 ECRs<sup>64,65,74,171-177</sup> foram incluídos por atenderem aos critérios de elegibilidade. Todos os 10 estudos compuseram a análise qualitativa. Foi possível montar uma rede para o desfecho “número de pacientes que alcançaram o controle bioquímico de IGF-1”, incluindo sete estudos<sup>64,65,74,171,173,174,177</sup> ( $n = 801$ ; Figura 7). Os artigos excluídos após leitura na íntegra são mostrados no Apêndice II.

FIGURA 7 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.



FONTE: O autor (2018).

### 3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

As principais características dos 10 estudos incluídos na revisão sistemática são apresentadas na Tabela 1. Os estudos englobaram as drogas bromocriptina, lanreotida liberação sustentada; lanreotida autogel, octreotida, octreotida LAR, pasireotida, e pegvisomanto, além de placebo. As doses não foram fixas e normalmente poderiam ser tituladas de acordo com a resposta bioquímica dos pacientes, similarmente ao que ocorre na prática clínica real. A frequência de administração dependeu da formulação do fármaco, e a duração

do tratamento variou de 1 a 13 meses. Apenas um dos 10 ECRs especificou que somente pacientes não submetidos à cirurgia poderiam ser incluídos <sup>171</sup>. Três estudos empregaram desenho *crossover* <sup>172,173,176</sup>.

Os ensaios envolveram, de forma geral, poucos pacientes, uma vez que a acromegalia é uma doença rara. O maior estudo é o de Colao et al.<sup>64</sup>, realizado em 2014, que envolveu 84 centros de 27 países. A idade dos pacientes foi semelhante entre os estudos, por volta dos 50 anos, pois a acromegalia é uma doença insidiosa que normalmente leva anos para ser diagnosticada. A proporção de homens e mulheres foi semelhante entre os estudos.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLíNICOS.

Autor, ano	Tratamento	Dose	Frequência	Duração (meses)	N	Homens (%)	Idade (anos)*	Cirurgia (%)
Amato, 2002	Lanreotida	30 mg	7 a 10 dias	12	12	39	55 (40–72)	0
	Octreotida LAR	20-30 mg	4 semanas		11			0
Andersen, 1995	Octreotida	300 µg	3 vezes ao dia	1	12	58	51 (26-71)	33,3
	Placebo	-			12			33,3
Andries, 2008	Lanreotida autogel	10-30 mg	4 semanas	6	12	58	53 (22-73)	58,3
	Octreotida LAR	60-120 mg			12			58,3
Colao, 2014	Pasireotida	40-60 mg	4 semanas	12	176	48	46 (18–80)	40,3
	Octreotida LAR	20-30 mg			182		45 (19–85)	44,0
Ghigo, 2009	Pegvisomanto	5-40 mg	Todo dia	13	57	49	49,0 (14,0)	NR
	Octreotida LAR	10-40 mg	4 a 16 semanas		56		49,8 (13,8)	
Halse, 1990	Octreotida	300-600 µg	3 vezes ao dia	2	13	38	49,2 (NR)	92,3
	Bromocriptina	7,5-22,5 mg			13		47,8 (NR)	61,5
Hansen, 1994	Octreotida	300 µg	3 vezes ao dia	1	12	58	52 (26-71)	33,3
	Placebo	-			12			33,3
Jenkins, 2000	Octreotida LAR	10-30 mg	4 semanas	3	18	NR	NR	NR
	Lanreotida	30 mg	14 dias		11			
Melmed, 2010	Lanreotida autogel	60-120 mg	4 semanas	1	83	47	53,5 (13,9)	10,8
	Placebo	-			25			12,0
Trainer, 2000	Pegvisomanto	10-20 mg	Todo dia	3	80	56	NR	83,7
	Placebo	-			32			81,2

FONTE: O autor (2018).

NOTA: LAR, *long acting release*; NR, não relatado. \*Idade é dada em média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil).

### 3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

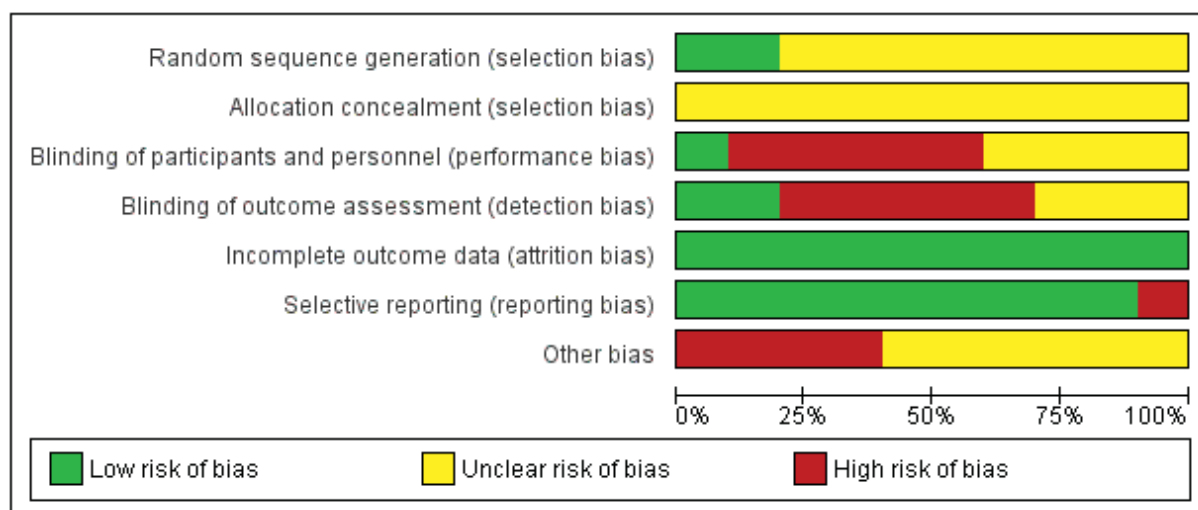
Uma pontuação média de 2,8, que representa qualidade moderada, foi obtida com a aplicação da escala de Jadad. Todos os estudos pontuaram na randomização, mas apenas dois descreveram o método utilizado. Metade dos estudos foram duplos-cegos. No entanto, apenas um descreveu o método de cegamento corretamente. Todos os estudos relataram sobre as perdas de pacientes. Em relação à ferramenta de risco de viés da Cochrane, os estudos apresentaram, de maneira geral, risco de viés incerto sobre o método de cegamento e de randomização (viés de seleção, de performance e de detecção), principalmente porque os estudos forneceram poucos detalhes acerca desses quesitos. Todos os registros foram classificados como tendo baixo risco em relação a viés de atrito e viés de relato. Quatro estudos foram patrocinados por indústrias farmacêuticas (Tabela 2 e Figuras 8 e 9).

TABELA 2 – ESCORE DE JADAD DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.

Autor, ano	O estudo foi descrito como randomizado?	O estudo foi descrito como duplo-cego?	Houve descrição sobre perdas?	O método de randomização foi descrito?	O método de cegamento foi descrito?	Escore total
Amato, 2002	1	1	1	0	1	4
Andersen, 1995	1	1	1	0	0	3
Andries, 2008	1	1	1	0	0	3
Colao, 2014	1	0	1	0	0	2
Ghigo, 2009	1	0	1	0	0	2
Halse, 1990	1	0	1	1	0	3
Hansen, 1994	1	0	1	0	0	2
Jenkins, 2000	1	1	1	0	0	3
Melmed, 2010	1	0	1	1	0	3
Trainer, 2000	1	1	1	0	0	3

FONTE: O autor (2018).

FIGURA 8 – GRÁFICO DO RISCO DE VIÉS.



FONTE: O autor (2018).

FIGURA 9 – RISCO DE VIÉS POR ESTUDO.

Amato, 2002	Andersen, 1995	Andries, 2008	Colao, 2014	Ghigo, 2009	Halse, 1990	Hansen, 1994	Jenkins, 2000	Melmed, 2010	Trainer, 2000	
+	?	?	?	?	+	?	?	?	?	Random sequence generation (selection bias)
?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
-	?	-	+	-	-	?	-	?	?	Blinding of participants and personnel (performance bias)
-	?	-	+	-	-	?	-	+	?	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	Selective reporting (reporting bias)
-	?	-	-	-	-	?	?	?	-	Other bias

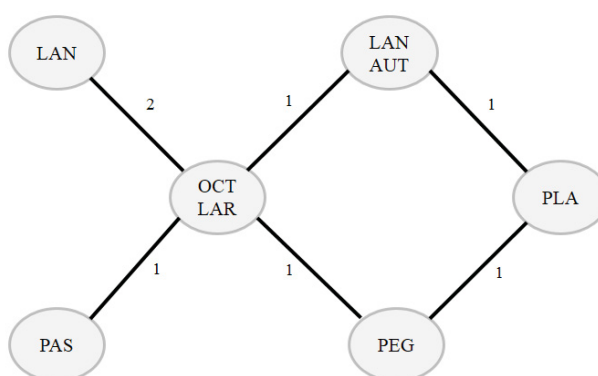
FONTE: O autor (2018).

### 3.3 EFICÁCIA

Uma meta-análise em rede foi construída para o desfecho “número de pacientes que atingiram o controle bioquímico IGF-1”, incluindo sete ECRs e cinco drogas (lanreotida, lanreotida autogel, octreotida LAR, pasireotida e pegvisomanto) e

placebo (Figura 10). É importante mencionar que não foi possível levar em consideração na análise dose, frequência e tempo de tratamento. Todos os estudos consideraram que os níveis de IGF-1 foram controlados quando valores normais para sexo e idade foram atingidos.

FIGURA 10 – REDE DE COMPARAÇÕES INCLUÍDAS NA ANÁLISE.



FONTE: O autor (2018).

NOTA: Tratamentos comparados diretamente estão ligados por linha. Os números representam o número de estudos para cada comparação.

Diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre pegvisomanto e placebo (OR 0,06; ICr 95% 0,00-0,55) e entre lanreotida autogel e placebo (OR 0,09 ICr 95% 0,01-0,88) (Figura 11).

FIGURA 11 – RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE.

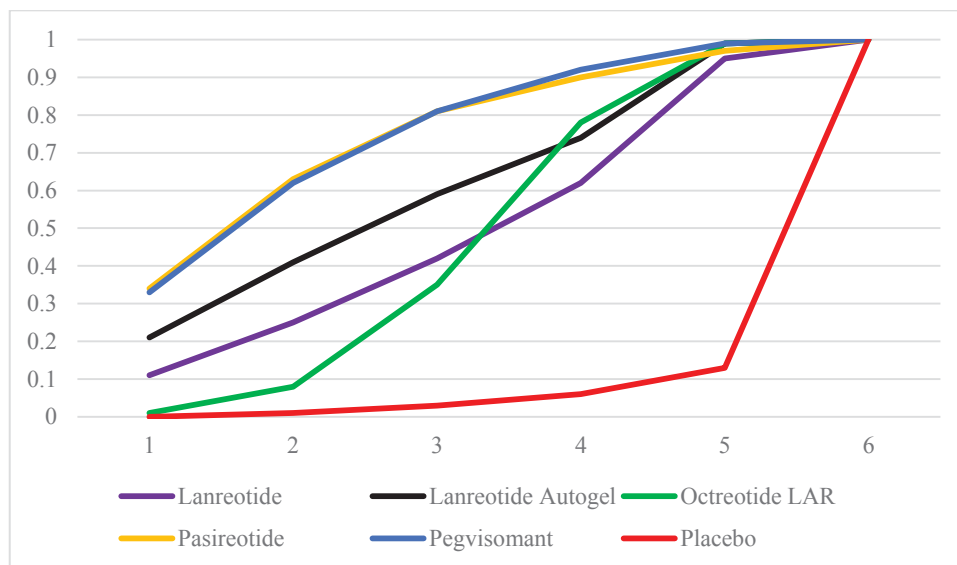
<b>Lanreotida</b>	1,42 (0,06; 34,94)	1,06 (0,13; 7,29)	2,13 (0,08; 40,95)	2,15 (0,10; 38,14)	0,12 (0,00; 3,32)
<b>Lanreotida autogel</b>		0,74 (0,06; 7,91)	1,47 (0,04; 41,38)	1,52 (0,08; 21,82)	<b>0,09 (0,01; 0,88)</b>
<b>Octreotida LAR</b>			1,98 (0,18; 22,09)	1,97 (0,22; 18,21)	0,11 (0,01; 1,63)
<b>Pasireotida</b>				1,00 (0,04; 25,57)	0,06 (0,00; 1,97)
<b>Pegvisomanto</b>					<b>0,06 (0,00; 0,55)</b>
<b>Placebo</b>					

FONTE: O autor (2018).

NOTA: as comparações entre tratamentos devem ser lidas da esquerda para a direita. Os valores são apresentados como *odds ratio* (OR) com intervalo de credibilidade (ICr 95%). Um OR maior que 1 indica superioridade do tratamento definido pela coluna. Um OR menor que 1 indica superioridade do tratamento definido pela linha. Resultados estatisticamente significativos estão em negrito e sublinhados.

A análise SUCRA de ranqueamento indicou que pegvisomanto e pasireotida têm as maiores probabilidades de serem as alternativas mais eficazes (73,4% e 73,0%, respectivamente), enquanto placebo apresenta a menor probabilidade (4,6%). O medicamento que teve o pior desempenho no *ranking* foi octreotida LAR (44,2%) (Figura 12).

FIGURA 12 – ANÁLISE SUCRA.



FONTE: O autor (2018).

NOTA: No eixo horizontal é mostrada a classificação possível de cada tratamento (da melhor à pior). No eixo vertical é mostrada a probabilidade cumulativa de cada tratamento ser a melhor opção, estar entre as duas melhores opções, entre as três melhores, e assim por diante.

Usando a técnica de *node splitting*, inconsistência não foi identificada ( $p > 0,05$  para todas as análises), demonstrando, desta forma, robustez da rede e ausência de divergência entre as comparações diretas e indiretas (Tabela 3).

TABELA 3 – ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA POR NODE-SPLITTING.

Comparação	Efeito direto	Efeito indireto	Geral	Valor de p
Lanreotida autogel, Octreotida LAR	-0,31 (-3,79; 2,96)	-0,21 (-6,18; 5,21)	-0,30 (-2,88; 2,07)	0,97
Lanreotida autogel, Placebo	-2,42 (-6,69; 1,04)	-2,76 (-8,55; 2,90)	-2,42 (-5,25; -0,13)	0,91
Octreotida LAR, Pegvisomanto	0,80 (-2,19; 3,75)	0,93 (-5,23; 6,64)	0,68 (-1,50; 2,90)	0,95
Pegvisomanto, Placebo	-2,87 (-6,22; 0,22)	-2,93 (-8,98; 3,12)	-2,83 (-5,30; -0,59)	0,98

FONTE: O autor (2018).



Considerando que a realização de cirurgia antes do tratamento farmacológico pode influenciar os desfechos bioquímicos, foi realizada uma análise de sensibilidade excluindo-se o estudo que avaliou apenas pacientes não submetidos a tratamento cirúrgico<sup>171</sup>. Os resultados se mostraram similares à análise base, sendo que diferença estatística foi observada apenas entre pegvisomanto *versus* placebo (Figura 13).

FIGURA 13 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

<b>Lanreotida</b>	2,39 (0,04; 172,74)	1,81 (0,08; 37,29)	3,72 (0,05; 222,25)	3,50 (0,06; 189,42)	0,20 (0,00; 17,99)
	<b>Lanreotida autogel</b>	0,73 (0,04; 9,30)	1,52 (0,03; 67,13)	1,51 (0,06; 28,52)	0,09 (0,00; 1,20)
		<b>Octreotida LAR</b>	2,10 (0,12; 38,20)	2,01 (0,17; 27,20)	0,12 (0,00; 2,48)
			<b>Pasireotida</b>	0,99 (0,02; 42,82)	0,06 (0,00; 3,84)
				<b>Pegvisomanto</b>	<b><u>0,06 (0,00; 0,78)</u></b>
					<b>Placebo</b>

FONTE: O autor (2018).

NOTA: os resultados são apresentados como a estimativa de efeito combinada (*odds ratio* com intervalo de credibilidade 95%). Resultados significativos são mostrados em negrito e sublinhados.

Não foi possível realizar meta-análise para o desfecho “controle de GH” devido à diferença em relação à definição de controle bioquímico de GH adotada pelos ECRs. Quando não há homogeneidade entre os estudos, a condução de meta-análises é considerada inapropriada.

### 3.4 SEGURANÇA

Sete dos dez estudos relataram resultados de eventos adversos. Estes dados serão apresentados na forma descritiva, uma vez que não foi possível agregá-los quantitativamente por meio de meta-análise.

Reações nos locais de injeção foram observadas durante o tratamento, possivelmente por causa da via de administração dos medicamentos (injetável). Elevação das enzimas hepáticas e cefaleia foram reportadas para os análogos da somatostatina e para pegvisomanto. No caso de cefaleia, é possível que este EA não seja decorrente do uso do medicamento, mas sim causado pela presença do tumor, uma vez que os EAs são monitorados nos ECRs independentemente de apresentarem relação causal com a droga em estudo. Eventos gastrointestinais foram

relatados com frequência para os AS. Também foram reportados para essa classe casos de hiperglicemia, principalmente durante o uso de pasireotida.

No ECR de Andries et al.<sup>173</sup> (lanreotida autogel *versus* octreotida LAR), nódulos palpáveis após a injeção das drogas foram observados em quatro pacientes de ambos os braços. Queixas gastrointestinais também foram relatadas nos dois grupos, especialmente cólicas abdominais e diarreia após a injeção. Um paciente do grupo octreotida LAR apresentou cálculos biliares. Dois pacientes interromperam o estudo devido a eventos adversos, ambos do braço lanreotida autogel: um paciente desenvolveu elevação das transaminases hepáticas e o outro desenvolveu colecistite aguda.

Os eventos adversos mais comuns relatados por Colao et al.<sup>64</sup> (pasireotida *versus* octreotida LAR) foram diarreia leve a moderada (39,3% vs 45,0%), colelitíase (25,8% vs 35,6%), cefaleia (18,5% vs 25,6%) e hiperglicemia (28,7% vs 8,3%). Outros eventos adversos também foram observados: diabetes mellitus, dor abdominal, alopecia, nasofaringite, náusea, aumento da creatinofosfoquinase no sangue, distensão abdominal, artralgia, fadiga, tontura e dor nas costas, todos em ambos os grupos. Oito por cento dos pacientes do grupo pasireotida e 3,3% do grupo octreotida interromperam o tratamento devido a eventos adversos. No braço pasireotida, as interrupções ocorreram principalmente devido à elevação da glicemia: diabetes mellitus (n = 3), hiperglicemia (n = 2) e aumento de HbA1c (n = 1).

No estudo de Ghigo et al.<sup>174</sup> (pegvisomanto vs octreotida LAR), eventos adversos relacionados ao tratamento foram relatados em 38% dos pacientes do primeiro grupo e 51% do segundo. Distúrbios gastrointestinais ocorreram em 14% dos pacientes do grupo pegvisomanto e em 39% dos pacientes do grupo octreotida LAR. Os eventos gastrointestinais incluíram diarreia, náusea, dor abdominal e colelitíase. Reações no local da injeção foram observadas em 14% dos pacientes recebendo pegvisomanto e 5% dos recebendo octreotida LAR. Elevação de enzimas hepáticas foi relatada em 7% dos pacientes de ambos os grupos. Um paciente do grupo pegvisomanto teve evento adverso grave julgado como relacionado à droga: reação alérgica com prurido, urticária, dor muscular e febre baixa. Treze por cento e 5% dos pacientes descontinuaram o tratamento nos grupos pegvisomanto e octreotida LAR, respectivamente. As interrupções no grupo pegvisomanto foram devidas a vômitos,

elevações de enzimas hepáticas, hipersensibilidade e cefaleia. No grupo octreotida, os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foram diabetes mellitus e elevação de enzimas hepáticas.

No estudo de Halse et al.<sup>175</sup> (octreotida *versus* bromocriptina), todos os pacientes que receberam octreotida sofreram diarreia inicial. Ao contrário, constipação foi um evento adverso frequente no grupo bromocriptina. Tontura foi relatada no braço bromocriptina, porém desapareceu com a redução da dose. Um paciente do grupo bromocriptina descontinuou o tratamento após ter uma reação hipotensiva classificada como relacionada à droga.

No ECR realizado por Hansen et al.<sup>176</sup> (octreotida *versus* placebo), os únicos eventos adversos observados que foram considerados relacionados a octreotida foram diarreia, em cinco pacientes, e fezes moles, em três. As mesmas queixas foram observadas no estudo de Jenkins et al.<sup>177</sup> (octreotida LAR *versus* lanreotida). Alguns pacientes neste estudo também relataram desconforto no local da injeção.

No estudo de Trainer et al.<sup>74</sup> (pegvisomanto *versus* placebo), reações limitadas ao local da injeção foram relatadas por seis pacientes que receberam pegvisomanto. Outros eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos pacientes foram infecção do trato respiratório superior, cefaleia, dor, diarreia, náusea e flatulência. Um paciente do grupo intervenção apresentou evento adverso grave que levou à descontinuação do tratamento (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase séricas elevadas). Os níveis séricos das enzimas retornaram ao normal após a interrupção da droga.

## 4 DISCUSSÃO

Esta foi a primeira revisão sistemática com meta-análise a ser conduzida englobando apenas evidência de alto nível (ECRs) sobre o tratamento farmacológico para acromegalia. Isso só foi possível porque a ferramenta meta-análise em rede foi utilizada, permitindo a comparação de evidências diretas e indiretas em uma única análise<sup>119</sup>. Essa é a primeira meta-análise a incluir o medicamento pasireotida entre as intervenções. Revisões sistemáticas anteriores não compararam todas as classes

de medicamentos, focaram em outros desfechos ou incluíram estudos não randomizados<sup>178-187</sup>.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática envolveu poucos pacientes (em geral, menos de 100). Isso é comum pelo fato de a acromegalia se tratar de uma doença rara. Desta forma, a meta-análise permitiu aumentar o número de pacientes ao agregar os resultados de diferentes ensaios clínicos, o que a torna uma técnica atraente para este tipo de doença, cujo recrutamento de pacientes normalmente é difícil.

Os resultados do presente estudo mostraram que o pegvisomanto parece ser uma das opções mais eficazes no tratamento da acromegalia. No entanto, o uso desta droga apresenta algumas limitações práticas, como a frequência e via de administração (injeções diárias), além do seu alto custo<sup>78</sup>. É importante ressaltar que os resultados do nosso estudo refletem dados de ensaios clínicos, que são conduzidos em ambientes altamente controlados. A efetividade em mundo real do pegvisomanto ainda não foi avaliada por revisão sistemática e pode ser menor do que a mostrada em ECRs, como sugerido por alguns estudos observacionais do tipo coorte publicados recentemente<sup>76,188-191</sup>.

A análise de ranqueamento destacou pasireotida como uma alternativa eficaz para o controle da acromegalia (mesma probabilidade que pegvisomanto). No entanto, mais ensaios clínicos devem ser realizados para fortalecer essa evidência. Seria interessante que, ao realizar um ECR para uma doença rara, os pesquisadores incluíssem um grupo controle usando outro medicamento para a doença (ensaios *head-to-head*). Em nossa revisão sistemática, nove estudos foram excluídos porque compararam diferentes braços do mesmo medicamento (comparação de dose ou frequência); entre estes, três estudos avaliaram a droga mais recente no mercado, pasireotida<sup>66,192,193</sup>.

Análise de sensibilidade foi conduzida excluindo-se o estudo que envolveu apenas pacientes não submetidos à cirurgia<sup>171</sup>, porque pacientes em tratamento farmacológico primário e tratamento farmacológico após falha cirúrgica podem apresentar resultados diferentes<sup>184,185</sup>. Os outros estudos incluíram pacientes independentemente de terem realizado outra abordagem terapêutica antes da participação no ECR. Além disso, em nenhum dos ECRs todos os pacientes haviam

sido submetidos à cirurgia. A análise de sensibilidade não alterou de forma significativa o resultado final.

Considerando os resultados de segurança, a maioria dos estudos relatou reações no local de injeção e distúrbios gastrointestinais, geralmente de intensidade leve a moderada. Elevações de enzimas hepáticas, em alguns casos levando à descontinuação do tratamento, também foram relatadas. É importante ressaltar que o aumento de enzimas hepáticas foi relatado também para os análogos da somatostatina e não apenas para o pegvisomanto. Normalmente, na literatura científica esse evento adverso é relacionado ao uso do pegvisomanto<sup>194,195</sup>. No entanto, análise quantitativa para os desfechos de segurança não foi realizada e, portanto, mais conclusões acerca do assunto não puderam ser inferidas. Distúrbios do metabolismo da glicose levando à descontinuação do tratamento foram relatados para pacientes que receberam pasireotida. Contudo, essa classe de eventos adversos também foi observada com os outros análogos da somatostatina. Mais uma vez, conclusões mais concretas não puderam ser realizadas sobre o tema, uma vez que análises quantitativas relativas aos desfechos de segurança não puderam ser conduzidas.

A qualidade metodológica dos estudos foi moderada, pois metade dos estudos não foi duplo-cega. Além disso, alguns estudos não forneceram detalhes sobre o método de randomização e cegamento. No entanto, todos os estudos explicaram sobre as perdas, o que era esperado considerando o número baixo de pacientes incluído em cada estudo, o que facilita o acompanhamento dos participantes. Recomenda-se que estudos futuros sigam a declaração CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para garantir uma boa qualidade metodológica<sup>196</sup>.

O presente estudo teve algumas limitações. Primeiro, não foi possível separar os medicamentos por dose, porque as drogas são frequentemente tituladas ao longo do estudo com base nos resultados bioquímicos e na tolerabilidade dos pacientes. Outros parâmetros também variaram entre os estudos, como duração do tratamento e tratamento prévio. A duração do tratamento variou entre um a 13 meses. No entanto, na prática clínica real, os pacientes usarão esses medicamentos por muito mais tempo. Nesse caso, estudos de coorte de vida real poderiam ser mais apropriados para investigar a efetividade a longo prazo. Em alguns estudos, parte dos pacientes

poderiam ter recebido recentemente outro tratamento e, portanto, terem valores iniciais de GH e IGF-1 mais baixos. Apesar destas limitações, esse foi o primeiro estudo a comparar um grande número de opções farmacológicas para tratamento da acromegalia em uma única análise, representando um avanço para o campo da medicina baseada em evidências para doenças raras.

## **CAPÍTULO II**

### **Efetividade e segurança do pegvisomanto: revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais longitudinais**

Publicado em: Leonart, L.P.; Tonin, F. S.; Ferreira, V. L.; Fernandez-Llimos, F.; Pontarolo, R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine*. 2019 Jan; 63 (1): 18-26.

## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença rara resultante da hipersecreção de hormônio do crescimento (GH), o que leva a altos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) no sistema circulatório<sup>20</sup>. O IGF-1 se liga a receptores espalhados pelo corpo humano, resultando em diversas manifestações, que vão desde características clínicas aparentes, como aumento de mãos e pés, até complicações mais sérias, como comorbidades cardiovasculares, respiratórias e metabólicas<sup>4,7,20</sup>.

A causa mais comum da acromegalia é a presença de adenoma hipofisário secretor de GH<sup>2,24</sup>. Por esse motivo, a primeira opção terapêutica, e a única possibilidade precoce de cura, é a ressecção do tumor<sup>19</sup>. No entanto, a cirurgia nem sempre é capaz de remover toda a massa tumoral. Quando isso acontece, a doença deve ser controlada através de outras estratégias, como com o uso de terapia farmacológica<sup>19,54</sup>.

O pegvisomanto, um análogo de GH humano geneticamente modificado que inibe a produção de IGF-1<sup>73</sup>, é uma das opções farmacológicas para o tratamento da acromegalia. De acordo com sua bula e registro na Anvisa, esta droga é indicada para o tratamento da acromegalia em pacientes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou à radioterapia, para os pacientes cujo tratamento medicamentoso com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1, e para os pacientes que não toleraram o uso de AS<sup>79</sup>. O pegvisomanto atualmente não é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde<sup>9</sup>.

Estudos intervencionais demonstraram uma boa eficácia para o pegvisomanto<sup>78,197</sup>. Um ensaio clínico randomizado e seu estudo de extensão mostraram níveis de controle de IGF-1 tão altos quanto 89% e 97%, respectivamente<sup>74,75</sup>.

Como o pegvisomanto não atua diretamente no tumor, os pacientes que fazem uso desta terapia devem ser monitorados em relação ao crescimento tumoral por ressonância magnética. A elevação das enzimas hepáticas também foi relatada como um evento adverso importante<sup>7</sup>. No entanto, a literatura carece de análises de eficácia e segurança a longo prazo sobre o uso do pegvisomanto.



Estudos observacionais são cada vez mais utilizados para se avaliar a efetividade e segurança de medicamentos no mundo real, fora do ambiente altamente controlado dos ECRs. Além disso, os estudos de mundo real abrangem tipicamente uma população muito maior do que os ECR, o que é particularmente importante no caso de doenças raras<sup>198</sup>. Na prática clínica real, os médicos podem escolher a melhor opção de tratamento para cada paciente, dependendo de suas características e preferências, o que contribui para uma maior adesão à terapia e leva à melhora dos resultados clínicos<sup>199</sup>. Em vista disso, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática seguida por meta-análise de estudos observacionais longitudinais a fim de se avaliar a efetividade e segurança do pegvisomanto no tratamento da acromegalia.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Uma revisão sistemática foi conduzida seguindo as declarações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*), MOOSE (*Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology*), e as recomendações da Colaboração Cochrane<sup>97,98,200</sup>. Todas as etapas foram realizadas de forma independente por dois autores, com um terceiro autor sendo consultado em caso de divergências.

Uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados Medline, *Web of Science*, Scopus e Scielo em março de 2018. Também foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos. Se um registro não fosse encontrado *on-line*, este seria solicitado aos autores por *e-mail*. Os seguintes descritores foram usados para construir as estratégias de busca: “*acromegaly*”, “*pegvisomant*”, “*observational study*” e “*longitudinal study*”, entre outros, que foram combinados pelos operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca completas podem ser visualizadas no Apêndice I.

Os estudos foram incluídos se atendessem aos seguintes critérios de elegibilidade: 1) pacientes com diagnóstico de acromegalia; 2) pacientes em uso de

pegvisomanto em monoterapia ou em associação com outra droga; 3) estudos observacionais longitudinais com ou sem grupo comparador; e 4) estudos relatando resultados de efetividade (controle de IGF-1) ou resultados de segurança (eventos adversos). Os estudos que não abordaram desfechos de interesse, outros tipos de estudos (e.g. estudos intervencionais), aqueles que avaliaram outros medicamentos usados para acromegalia, e artigos publicados em caracteres não-romanos foram excluídos. O protocolo da revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (CRD42017060756).

## 2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Os dados coletados dos estudos consistiram em: 1) metadados (nomes dos autores, ano de publicação, país(es) de condução do estudo, período de condução e desenho); 2) características basais (número de pacientes, sexo, idade, idade ao diagnóstico, comorbidades, tratamentos prévios e dados de tratamento com pegvisomanto); 3) dados de efetividade (número de pacientes com controle de IGF-1); e 4) dados de segurança (número de pacientes com crescimento tumoral após o início da terapia com pegvisomanto – avaliado por RM local e central –, número de pacientes com outros eventos adversos e número de pacientes que descontinuaram a terapia devido a eventos adversos. A RM foi classificada como local quando interpretada por um neurorradiologista ou radiologista local, e central quando enviada para outro centro para ser avaliada por um radiologista cego aos dados clínicos).

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela escala de Newcastle-Ottawa (NOS)<sup>95</sup>.

## 2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

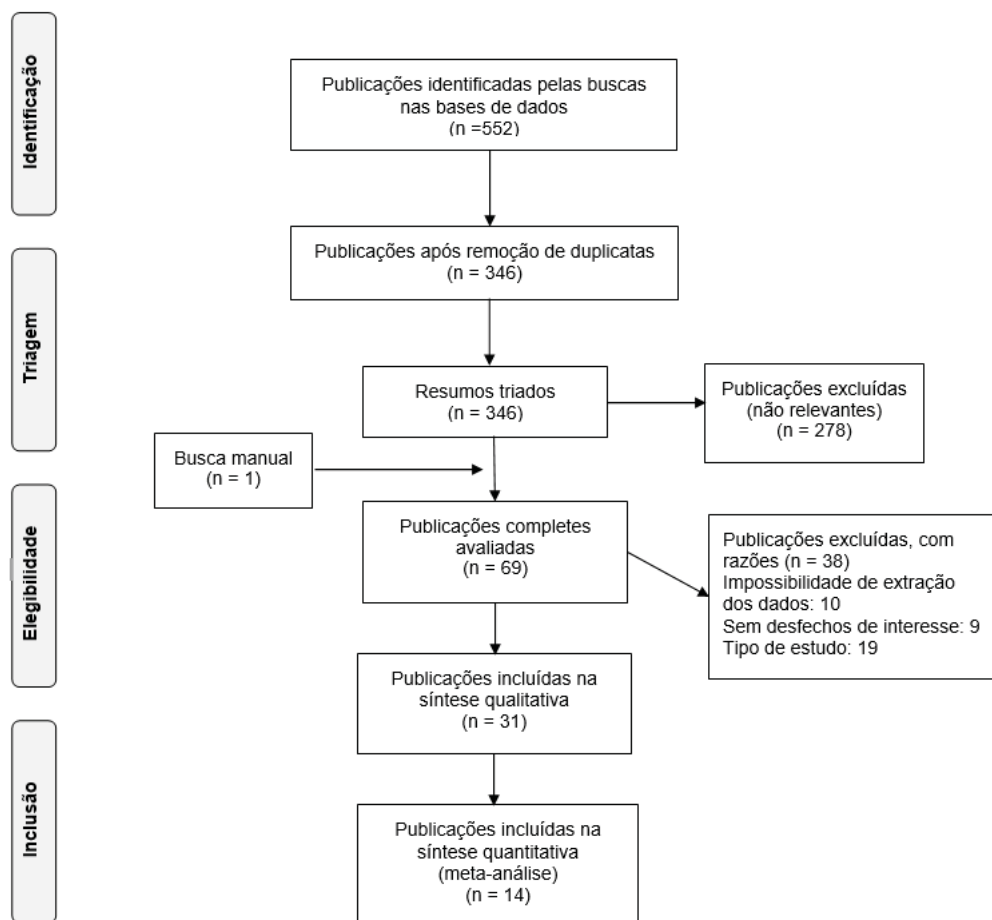
Meta-análises de taxas de eventos foram realizadas usando modelo de efeitos aleatórios com transformação logarítmica. Este modelo foi escolhido por considerar potencial heterogeneidade entre os estudos. As taxas de eventos são apresentadas junto com intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi avaliada pelos testes estatísticos qui-quadrado e  $I^2$ , sendo considerada significativa quando  $p < 0,05$ .

e alta quando  $I^2 > 75\%$ <sup>97</sup>. Análises de sensibilidade com mudanças nos modelos e métodos estatísticos foram realizadas para explorar a heterogeneidade. Estudos foram hipoteticamente removidos da meta-análise para avaliar o impacto dos estudos individuais sobre a heterogeneidade. Sempre que possível, análises de subgrupos foram realizadas. Todas as análises foram conduzidas com o software *Comprehensive Meta-Analysis* (Biostat, Estados Unidos da América) versão 2.

### 3 RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou na identificação de 346 registros após a remoção das duplicatas. Um total de 68 artigos foi selecionado na fase de leitura na íntegra, e um artigo foi adicionado pela busca manual. Por fim, 31 artigos<sup>76,77,188-191,194,195,201-223</sup> atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos pela revisão sistemática. Para evitar a duplicação de pacientes, apenas um estudo de cada país foi adicionado nas meta-análises. Desta forma, apenas a publicação mais recente ou a mais completa para cada desfecho foi incluída para cada país. Portanto, 14 estudos<sup>188-191,195,205,206,208,213,218-222</sup> foram avaliados nas análises quantitativas (Figura 14). Os artigos excluídos após leitura na íntegra são mostrados no Apêndice II.

FIGURA 14 – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS ENVOLVENDO PEGVISOMANTO.



FONTE: O autor (2018).

### 3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A maior parte dos 31 artigos incluídos na análise qualitativa reportou pacientes que faziam parte do ACROSTUDY, um registro observacional destinado a coletar dados de segurança e eficácia sobre o tratamento com pegvisomanto. Seis artigos apresentaram dados de pacientes de todos os países participantes do ACROSTUDY, que variaram de 10 a 15 dependendo do tempo de análise, a saber: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Reino Unido, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia, Eslováquia, Portugal, Áustria e Hungria. Os outros 25 artigos incluídos na revisão sistemática apresentaram resultados de pacientes de um

país cada: Alemanha, Itália, Espanha, França, Dinamarca, Grécia, Turquia, Argentina e Brasil. Somente os últimos três países não fazem parte do ACROSTUDY.

Os metadados e as características iniciais dos pacientes de todos os estudos são mostrados na Tabela 4. A comorbidade mais frequente foi diabetes, com uma prevalência de aproximadamente 30% em quase todos os estudos. A idade dos pacientes ao diagnóstico foi de aproximadamente 40 anos. Os tratamentos anteriores incluíram cirurgia, radioterapia e terapia medicamentosa (agonista da dopamina, representado pela cabergolina, e análogos da somatostatina: octreotida e lanreotida). A duração do tratamento variou entre 1 ano<sup>201</sup> e  $5,4 \pm 2,6$  anos<sup>190</sup> e a proporção de pacientes em monoterapia variou de 0%<sup>210,215</sup> a 100%<sup>76,203,206,213,218</sup>. As doses e as frequências de administração foram variáveis entre os estudos e pacientes.

No que diz respeito à qualidade metodológica, os artigos não mostraram problemas em relação à descrição dos critérios de inclusão ou na coleta de dados (Tabela 5). O período de acompanhamento em todos os estudos foi superior a seis meses, o que é considerado suficiente para observar os efeitos do pegvisomanto. Poucas perdas de pacientes foram observadas.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS.

Autor, ano	País	Informação adicional sobre pacientes	N	Duração média do tratamento no estudo	Monoterapia (%)#	Homens (%)	Idade (anos)	Idade no diagnóstico (anos)	Diabetes n (%)	Tratamentos prévios n (%)			
										Cirurgia	Radioterapia	AD	OCT
Brue, 2009	10 países*	Não	469	1,3 anos	67,0	51,4	NR	NR	33 (7,0)	361 (77,0)	163 (34,7)	150 (32,0)	295 (62,3)
Trainer, 2009	10 países*	Não	792	1,66 anos	67,0	50,8	51,3	NR	NR	628 (79,3)	260 (32,8)	NR	NR
Van der Lely, 2012	12 países*	Não	1288	2,1 anos	39,3 (ano 1) 12,1 (ano 5)	51,0	49,8	42,1	428 (33,2)	954 (74,1)	362 (28,1)	NR	NR
Freda, 2015	14 países*	Apenas monoterapia	710	3,8 anos	100	49,0	NR	42 ± 13	202 (28,4)	578 (81,4)	223 (31,4)	NR	NR
Tritos, 2016	14 países*	Tratamento primário	28	1,6 (0,5, 6,5)* anos		50,0	48,5 (22,2-67,6)		8 (28,6)	0	0	0	0
		Virgem de medicamento	43	2,9 (0,3, 6,9)* anos	100	53,5	48,7 (27,8-64,9)	NR	13 (30,2)	43 (100)	NR	0	0
		Houve washout	133	3,8 (0,6, 8,4)* anos		48,1	51,3 (29,9-66,1)		38 (28,6)	133 (100)	NR	NR	NR
Strasbourg, 2018	14 países*	Não	2019	NR	55,9	51,2	50 (26-73)	NR	632 (31,3)	1554 (77,0)	557 (24,6)	649 (32,1)	1.680 (83,2)*
Schreiber, 2007	Alemanha	Não	229	51,8 ± 35,8 semanas	NR	51,5	49,5 ± 13,7	40,5 ± 12,7	66 (28,8)	207 (90,4)	99 (43,2)	110 (48,0)	204 (89,1)
Strasbourg, 2007	Alemanha	Não	263	62,4 semanas	NR	51,7	49,7 ± 13,9	40,7 ± 12,8	76 (28,9)	234 (89,0)	110 (41,8)	112 (42,6)	218 (82,9)
Buchfelder, 2009a	Alemanha	Não	371	118,0 ± 80,3 semanas	79,8	49,9	50,0 ± 14,0	41,5 ± 13,0	84 (22,6)	321 (86,5)	135 (36,4)	145 (39,1)	315 (84,9)
Buchfelder, 2009b	Alemanha	Apenas pacientes com dados de RM	307	86,7 ± 56,5 semanas	91,5	50,8	50,3 ± 13,9	41,5 ± 13,0	NR	269 (87,6)	124 (40,4)	157 (51,1)	269 (87,6)
Berg, 2010	Alemanha	Apenas monoterapia	62	1 ano	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

FONTE: O autor (2018).

Nota: AD, agonista da dopamina; AS, análogo da somatostatina; OCT, octreotida; NR, não reportado. Idade é dada em média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) ou sem medida de dispersão quando não informada pelo artigo.

\*10 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia.

\*12 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Reino Unido, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia, Eslováquia.

\*14 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Reino Unido, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia, Eslováquia, Portugal, Hungria.

\*Tempo recebendo pegvisomanto, não necessariamente apenas durante o estudo.

# Alguns estudos apresentam o número de pacientes em monoterapia no início do estudo, alguns no momento da análise, e alguns não especificam.

§ Octreotida e lanreotida são apresentados juntos quando o estudo mostra o número total de análogos de somatostatina.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA (CONTINUAÇÃO)

Autor, ano	País	Informação adicional sobre pacientes	N	Duração média do tratamento no estudo	Monoterapia (%) <sup>#</sup>	Homens (%)	Idade (anos)	Idade no diagnóstico (anos)	Diabetes n (%)	Tratamentos prévios n (%)			
										Cirurgia	Radioterapia	AD	OCT
Urbani, 2013	Itália	Não	49	NR	36,7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Bianchi, 2013	Itália	Resistência à monoterapia com AS	62	NR	56,4	33,9	NR	33 (18-72)	22 (35,5)	59 (95,2)	16 (25,8)	13 (21,0)	23 (37,1)
Grottoli, 2014	Itália	Não	341	3,0 ± 1,48 anos	41,9	50,1	50,4 ± 14,2	42,3 ± 13,7	NR	NR	NR	NR	NR
Cannavo, 2015	Itália	Não	341	NR	41,9	50,1	NR	NR	NR	185 (54,2)	59 (17,3)	NR	NR
Auriemma, 2016	Itália	Resistência à monoterapia com AS	36	NR	0	38,9	52,3 ± 10,2	NR	11 (30,6)	14 (38,9)	3 (8,3)	NR	36 (100) <sup>\$</sup>
Ragonese, 2017	Itália	Resistência à monoterapia com AS	87	35,1 ± 14,2 meses	52,8	47,1	47,9 ± 13,7	NR	16 (18,4)	52 (59,8)	22 (25,3)	NR	87 (100) <sup>\$</sup>
Chiloiro, 2018	Itália	Disponibilidade de de avaliações radiográficas sequenciais da coluna	41	60 (18-96) meses	14,6	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Marazuela, 2009	Espanha	Apenas monoterapia, Resistência à monoterapia com AS	44	22,7 ± 11,2 meses	100	38,6	49 ± 14	NR	13 (29,5)	42 (95,4)	27 (61,4)	23 (52,3)	21 (47,7)
Marazuela, 2011	Espanha	Resistência à monoterapia com AS	75	29 ± 20 meses	NR	45,3	50 ± 14	NR	NR	70 (93,3)	42 (56,0)	34 (45,3)	75 (100) <sup>\$</sup>

FONTE: O autor (2018).

Nota: AD, agonista da dopamina; AS, análogo da somatostatina; OCT, octreotida; LAN, lanreotida; NR, não reportado. Idade é dada em média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) ou sem medida de dispersão quando não informada pelo artigo.

\*10 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia.

\*12 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Reino Unido, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia, Eslováquia.

\*14 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Reino Unido, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia, Eslováquia, Portugal, Hungria.

<sup>#</sup>Tempo recebendo pegvisomanto, não necessariamente apenas durante o estudo.

<sup>\$</sup>Alguns estudos apresentam o número de pacientes em monoterapia no início do estudo, alguns no momento da análise, e alguns não especificam.

<sup>§</sup>Octreotida e lanreotida são apresentados juntos quando o estudo mostra o número total de análogos de somatostatina.

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA (CONTINUAÇÃO).

Autor, ano	País	Informação adicional sobre pacientes	N	Duração média do tratamento no estudo	Monoterapia (%)#	Homens (%)	Idade (anos)	Idade no diagnóstico (anos)	Diabetes n (%)	Tratamentos prévios n (%)			
										Cirurgia	Radioterapia	AD	OCT
Sesnilo, 2014	Espanha	Não	97	5 ± 2,5 anos	NR	41,2	NR	42 ± 13	33 (34,0)	81 (83,5)	62 (63,9)	34 (35,0)	75 (77,3) <sup>§</sup>
Bernabeu, 2016	Espanha	Não	199	4,9 ± 1,1 anos	48,2	42,7	49,6 ± 14,3	43,3 ± 13,9	74 (37,2)	163 (81,9)	71 (35,7)	NR	NR
Puig-Domingo, 2016	Espanha	Associação com LAN	47	2,5 ± 1,7 anos	0	40,4	45,3 ± 14,5	NR	16 (34,0)	44 (93,6)	29 (61,7)	NR	29 (61,7)
Ramos-Levi, 2016	Espanha	Não	64	6,8 (1,0–10,4)* anos	NR	43,7	50,9 ± 15,6	NR	23 (35,9)	56 (87,5)	31 (48,4)	35 (54,7)	64 (100)
Kuhn, 2015	França	Achados ecocardiográficos disponíveis	42	20±16 meses	45,2	61,9	NR	36 (15-64)	10 (23,8)	32 (76,2)	7 (16,7)	21 (50,0)	40 (95,2)
Chanson, 2015	França	Não	292	5,4 ± 2,6 anos	52,0	50,7	47 ± 14	40 ± 13	79 (27,0)	221 (75,7)	84 (28,8)	107 (36,6)	272 (93,1)
Basavilbaso, 2010	Argentina	Apenas monoterapia	28	NR	100	17,8	NR	42 ± 12,6	NR	23 (82,1)	15 (53,6)	16 (57,1)	25 (89,3)
Madsen, 2014	Dinamarca	Não	17	17,5 ± 3,2 meses	52,9	64,7	46,3	NR	NR	15 (88,2)	11 (64,7)	NR	15 (88,2) <sup>§</sup>
Kasuki, 2016	Brasil	Não	27	15 (3 – 69) meses	22,2	37,0	NR	41,3 ± 16,7	12 (44,4)	21 (77,8)	11 (40,7)	NR	26 (96,3)
Halliglu, 2016	Turquia	Não	10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Karapanou, 2016	Grécia	Não	13	NR	69,2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fonte: O autor (2018).

Nota: AD, agonista da dopamina; AS, análogo da somatostatina; OCT, octreotida; LAN, lanreotida; NR, não reportado. Idade é dada em média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) ou sem medida de dispersão quando não informada pelo artigo.

\*10 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia.

\*12 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Reino Unido, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia, Eslováquia.

\*14 países: Alemanha, França, Itália, Espanha, Holanda, Estados Unidos da América, Reino Unido, Grécia, Dinamarca, Bélgica, Suécia, Eslováquia, Portugal, Hungria.

\*Tempo recebendo pegvisomanto, não necessariamente apenas durante o estudo.

# Alguns estudos apresentam o número de pacientes em monoterapia no início do estudo, alguns no momento da análise, e alguns não especificam.

§ Octreotida e lanreotida são apresentados juntos quando o estudo mostra o número total de análogos de somatostatina.



TABELA 5 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS (ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA).

Autor, ano	1	2	3	4	5	6	7	8
Brue, 2009	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Trainer, 2009	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Van der Lely, 2012	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Freda, 2015	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Tritos, 2016	*	NA	*	*	*	*	*	*
Strasburger, 2018	*	NA	*	*	*	*	*	*
Schreiber, 2007	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Strasburger, 2007	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Buchfelder, 2009a	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Buchfelder, 2009b	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Berg, 2010	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Urbani, 2013	-	NA	*	*	*	*	*	-
Bianchi, 2013	-	NA	*	*	*	*	*	-
Grottoli, 2014	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Cannavo, 2015	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Auriemma, 2016	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Ragonese, 2017	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Chiloiro, 2018	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Marazuela, 2009	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Marazuela, 2011	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Sesmi, 2014	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Bernabeu, 2016	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Puig-Domingo, 2016	-	NA	*	*	*	*	*	*
Ramos-Leví, 2016	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Kuhn, 2015	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Chanson, 2015	*	NA	*	*	NA	*	*	*
Basavilbaso, 2010	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Madsen, 2014	-	NA	*	*	NA	*	*	-
Kasuki, 2016	-	NA	*	*	NA	*	*	*
Haliloglu, 2016	-	NA	*	*	NA	*	*	-
Karapanou, 2016	-	NA	*	*	NA	*	*	*

FONTE: O autor (2018).

NOTAS: NA, não aplicável.

O símbolo “\*” indica que o item está em conformidade e o símbolo “-” indica que não há informação suficiente para avaliá-lo.

1: Representatividade da coorte exposta

2: Seleção da coorte não exposta.

3: Determinação da exposição.

4: Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo.

5: Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise.

6: Avaliação do desfecho.

7: O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem.

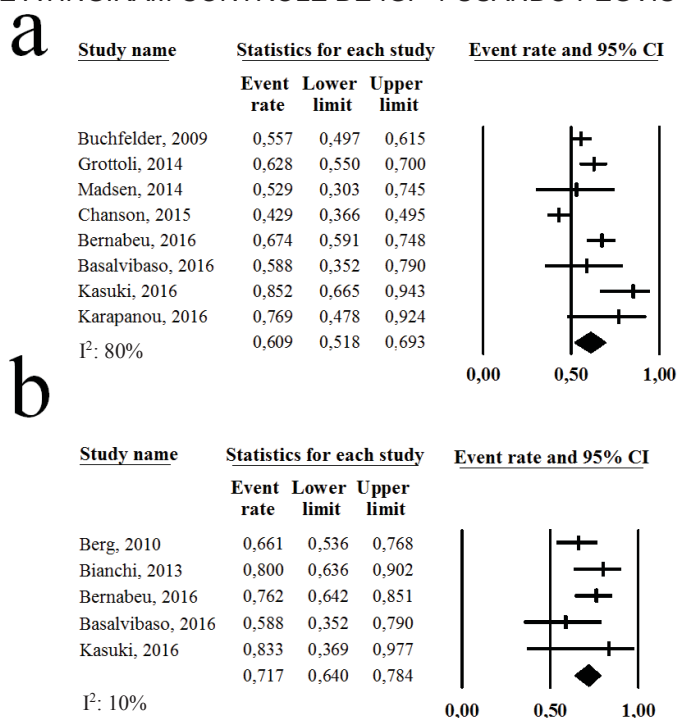
8: Adequação do acompanhamento das coortes.

### 3.2 META-ANÁLISES

Oito meta-análises foram realizadas: duas para o desfecho de efetividade (controle de IGF-1) e cinco para desfechos de segurança (crescimento tumoral, reações no local de injeção, lipohipertrofia, elevação de transaminases e descontinuação por EA). Não foi possível realizar análise de subgrupo considerando apenas pacientes em terapia combinada, pois os estudos relataram os resultados para todos os pacientes (independentemente de associação medicamentosa ou não) ou apenas para pacientes em monoterapia.

A meta-análise de pacientes que atingiram controle de IGF-1 incluiu oito estudos, e resultou em uma taxa de sucesso de 60,9% (IC 95% 51,8-69,3%;  $I^2 = 80\%$ ; Figura 15a). A meta-análise considerando apenas pacientes em monoterapia com pegvisomanto (n = 5 estudos) resultou em uma taxa de controle de IGF-1 de 71,7% (IC 95% 64,0-78,4%;  $I^2 = 10\%$ ; Figura 15b).

FIGURA 15 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES PARA O DESFECHO NÚMERO DE PACIENTES QUE ATINGIRAM CONTROLE DE IGF-1 USANDO PEGVISOMANTO.

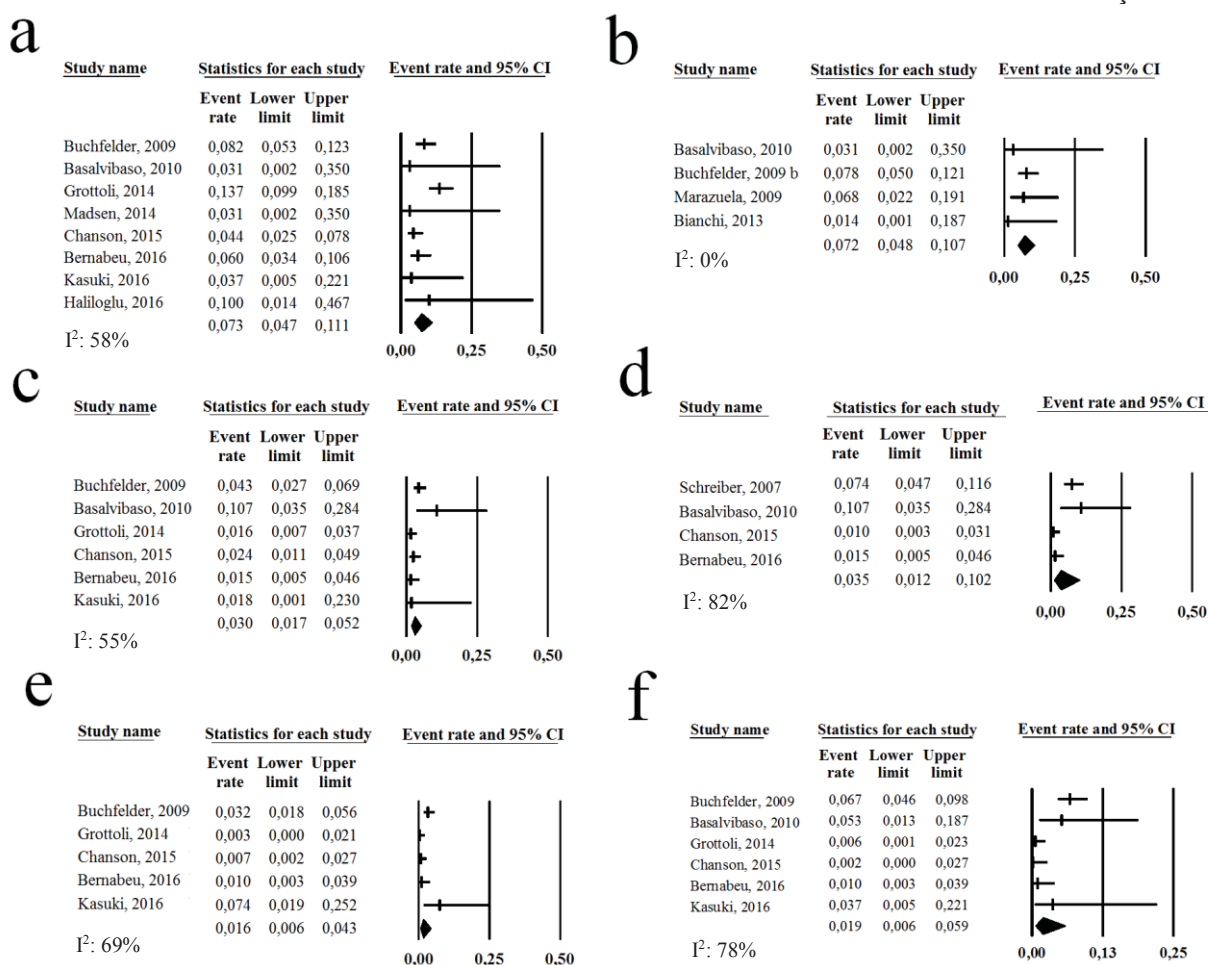


LEGENDA – a) independente de associação com outra droga, b) em monoterapia.  
 NOTA: modelo de efeitos aleatórios, taxa de eventos com intervalo de confiança de 95%.

Em relação aos desfechos de segurança, cinco meta-análises foram conduzidas. Para o desfecho “crescimento tumoral”, foi possível realizar análise de subgrupo considerando apenas pacientes em monoterapia. A taxa de evento para os pacientes recebendo pegvisomanto independente de associação (RM local, 8 estudos) foi de 7,3% (IC 95% 4,7-11,1%;  $I^2 = 58\%$ ). Ao considerar apenas os pacientes que receberam monoterapia ( $n = 4$  estudos), a taxa foi de 7,2% (IC 95% 4,8-10,7%;  $I^2 = 0\%$ ). Análises estatísticas para RM central não foram possíveis.

A meta-análise para o desfecho “elevação de transaminases” ( $n = 6$  estudos) mostrou uma taxa de evento de 3,0% (IC 95% 1,7-5,2%;  $I^2 = 55\%$ ). As meta-análises para os desfechos “reação no local da injeção” ( $n = 4$  estudos) e “lipohipertrofia” ( $n = 5$  estudos) apresentaram valores de 3,5% (IC 95% 1,2–10,2%;  $I^2 = 82\%$ ) e 1,6% (IC 95% 0,6–4,3%;  $I^2 = 69\%$ ), respectivamente. A taxa de eventos para o desfecho “descontinuação por eventos adversos” foi de 1,9% (IC 95% 0,6-5,9%;  $I^2 = 78\%$ ). Os gráficos de são mostrados na Figura 16.

FIGURA 16 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES PARA DESFECHOS DE SEGURANÇA.



LEGENDA: a) crescimento tumoral verificado por ressonância magnética local, b) crescimento tumoral verificado por ressonância magnética local – apenas monoterapia, c) elevação das transaminases, d) reações no local da injeção, e) lipohipertrofia, f) descontinuação por eventos adversos.

NOTA: modelo de efeitos aleatórios, taxa de eventos com intervalo de confiança de 95%.

### 3.3 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Análises de sensibilidade foram realizadas as sete meta-análises que apresentaram heterogeneidade moderada ( $I^2$  entre 50% e 75%) e alta ( $I^2 > 75\%$ ). Remoção hipotética de estudos e alteração no modelo estatístico e no método não revelaram diferenças significativas em comparação com as meta-análises originais.

Análises adicionais foram realizadas para avaliar o impacto da duração do *follow-up* do estudo no controle de IGF-1. Os estudos que relataram dados para 1, 2, 3, 4 e 5 anos foram avaliados em meta-análises separadas. As taxas de efetividade variaram de 57% a 65% (Apêndice III).

## 4 DISCUSSÃO

Essa é a primeira meta-análise de estudos observacionais longitudinais sobre o uso de pegvisomanto na acromegalia, o que é um marco no que diz respeito às doenças raras. A presente análise só foi possível devido ao aumento do número de publicações sobre o tema nos últimos anos, o que permitiu reunir evidências originadas de vários países.

O estudo mais reconhecido no campo (ACROSTUDY) é um estudo de vigilância pós-comercialização patrocinado pela Pfizer, que foi iniciado em 2004 e inclui 14 países da Europa e os Estados Unidos. No entanto, outros locais, como o Brasil e a Argentina, também conduziram seus próprios estudos observacionais.

O pegvisomanto é um análogo de GH humano geneticamente modificado que está disponível no mercado desde 2004<sup>72,224,225</sup> e é considerado o tratamento farmacológico mais eficaz para a acromegalia, a partir de dados de ensaios clínicos. No entanto, dados de mundo real indicam que sua eficácia não é tão alta quanto o mostrado<sup>72</sup>. Na presente análise, a taxa de controle da doença foi de aproximadamente 61%, e quando considerada apenas monoterapia foi de 72%, resultados pelo menos 25% menores do que aqueles relatados por estudos intervencionais<sup>74,75</sup>. Hipóteses foram elaboradas para tentar explicar esse resultado: em ensaios clínicos randomizados, o ambiente de estudo é extremamente controlado e há uma equipe de profissionais de saúde que garante que os pacientes recebam o medicamento na dose e frequência corretas. Por outro lado, em estudos observacionais, não é possível garantir que o paciente tenha uma adesão adequada ao tratamento. O fato de o pegvisomanto se apresentar na forma de injeção diária pode contribuir para uma baixa adesão dos pacientes no mundo real. Outra hipótese seria o início de pegvisomanto na prática clínica real somente após o tratamento malsucedido com AS, ao contrário do que ocorreu nos ensaios clínicos, em que o pegvisomanto foi, frequentemente, o primeiro medicamento recebido pelos pacientes<sup>74,174</sup>.

Os resultados das análises de sensibilidade considerando controle de IGF-1 em diferentes momentos foram semelhantes entre si (taxas de eventos flutuando em torno de 60%), o que indica que o efeito real do pegvisomanto, embora menor do que

reportado por estudos controlados, é provavelmente homogêneo ao longo do tempo, o que é de extrema importância dado o caráter crônico da doença.

As maiores taxas de controle de IGF-1 foram observadas quando pegvisomanto foi usado em monoterapia<sup>224</sup>, o que vai ao encontro com o relatado por estudos de intervenção. Hipóteses para explicar esse resultado incluem o uso de doses mais altas do medicamento quando em monoterapia, ou a característica dos pacientes que recebem a terapia combinada. O artigo de Bianchi e col. (2013) mostrou que a escolha de associar AS ao pegvisomanto está significativamente relacionada à presença de tumor residual no início do tratamento e a maiores taxas de GH e IGF-1 basais, ou seja, em caso de doença mais agressiva<sup>208</sup>.

A terapia combinada não consta na bula do pegvisomanto; entretanto, esta droga é frequentemente usada em associação com AS na prática clínica<sup>72</sup>. Esta prática é endossada pelo potencial aumento da eficácia do pegvisomanto quando usado em associação com essa outra classe<sup>73</sup>. No entanto, nossos resultados não confirmaram esse efeito. Outra vantagem da co-terapia pode ser a redução na incidência de EA, como crescimento tumoral. Como os AS atuam diretamente no tumor, ao contrário do pegvisomanto, não causam aumento tumoral e podem até mesmo contribuir para redução do seu tamanho<sup>183,226</sup>. Combinação de drogas também é uma maneira de minimizar os custos elevados da terapia com pegvisomanto, pois então este pode ser prescrito em doses mais baixas (aproximadamente 100 dólares americanos por frasco de 10 mg, [drugbank.ca/drugs/DB00082](http://drugbank.ca/drugs/DB00082), data de acesso: 14/05/2018).

O monitoramento de EAs é um dos principais objetivos dos estudos observacionais de longa duração. Na literatura, um dos EAs mais relatados para o pegvisomanto é o aumento nos níveis de enzimas hepáticas<sup>7</sup>. No presente estudo, encontramos taxa para este desfecho de cerca de 3%. Entretanto, alguns artigos incluídos nesta revisão relataram que a elevação das enzimas hepáticas voltou ao normal ao longo do tratamento<sup>188,191,202,222,223</sup>, o que sugere que a taxa deste EA possa ter sido superestimada. De qualquer maneira, recomenda-se que a função hepática continue a ser monitorada.

Em relação ao desfecho “crescimento tumoral”, taxa de evento de 7% foi obtida para ambas as análises (incluindo todos os pacientes e somente aqueles em

monoterapia). Sabe-se que os AS, que atuam diretamente no somatotropinoma, podem contribuir para reduzir o tamanho do tumor. No entanto, as taxas encontradas em nosso estudo foram muito semelhantes para ambos os subgrupos avaliados. Esse achado não significa que a terapia combinada não contribua para a redução do tumor, mas pode sugerir que o pegvisomanto não favoreça o aumento da massa tumoral. Quando um radiologista cego (análise central) realizou a avaliação de crescimento tumoral, a prevalência foi menor do que a observada nos achados de RM local<sup>176,194,195,203-205,209,212,222</sup>. No entanto, uma vez que poucos estudos relataram dados sobre RM central, não foi possível conduzir análise estatística para tal desfecho.

“Reações no local da injeção”, representadas principalmente por “lipohipertrofia”, podem ser associadas à forma farmacêutica e à via de administração do pegvisomanto (injeções subcutâneas). No presente estudo, taxas de 3% e 2% foram obtidas para esses dois desfechos, respectivamente. Estes EAs podem ser evitados por rodízio no local de injeção<sup>73,214</sup>.

A taxa de descontinuação por EAs foi estimada em 2%. Vale ressaltar que esse é um resultado subjetivo, pois depende da opinião do clínico se o EA que levou ao término do tratamento foi realmente causado pelo medicamento. Um estudo incluído na revisão sistemática apresentou muito mais descontinuações do que os outros<sup>188</sup>. Neste estudo, os autores afirmaram que as descontinuações foram potencialmente relacionadas à terapia, mas não deram certeza. Os EAs que levaram à descontinuação do tratamento foram principalmente elevação de transaminases e aparente aumento do tumor. Considerando o exposto, a terapia com pegvisomanto indica ser segura.

O presente estudo teve algumas limitações. Infelizmente, não foi possível incluir todos os estudos recuperados pela revisão sistemática nas meta-análises, uma vez que, em estudos de um mesmo país, os mesmos pacientes foram relatados nas diferentes publicações. Esse fato foi confirmado através da inspeção dos nomes e afiliações dos autores (países e hospitais listados como instituições). Apenas estudos observacionais foram avaliados na presente análise, estando sujeitos a fatores de confusão; por outro lado, estudos observacionais apresentam um desenho mais apropriado para estimar eventos observados na prática clínica real. Não foi possível conduzir análises separadas para pacientes que receberam apenas terapia

combinada, pois os estudos não apresentaram os dados desta forma. Portanto, as meta-análises foram conduzidas apenas para pacientes que receberam o pegvisomanto independentemente da associação com outra droga e para pacientes em monoterapia. A heterogeneidade entre os estudos foi explorada sempre que possível; no entanto, de acordo com as recomendações da colaboração Cochrane, deve-se evitar investigar excessivamente a heterogeneidade quando poucos estudos são incluídos nas meta-análises, uma vez que conclusões errôneas podem ser inferidas<sup>97</sup>. Para estimar os tamanhos de efeito nas meta-análises, transformação logarítmica foi utilizada. Quando o número de eventos é zero e a população é pequena, essa transformação pode resultar em inflação dos resultados<sup>227</sup>. Ausência de eventos foi observada para três desfechos, todos relacionados à segurança: elevação das transaminases, crescimento tumoral e descontinuação por EAs. Dessa forma, é provável que as taxas para esses desfechos sejam ainda menores do que as obtidas.

Considerando todas as análises conduzidas, podemos afirmar que realizamos um estudo conservador e que os resultados de efetividade e segurança de mundo real do pegvisomanto possivelmente não são superiores às estimativas aqui apresentadas.



### **CAPÍTULO III**

#### **Custo-efetividade dos tratamentos da acromegalia: uma revisão sistemática**

Publicado em: Leonart, L.P.; Borba, H. H. L.; Ferreira, V. L.; Riveros, B. S.; Pontarolo, R. Cost-effectiveness of acromegaly treatments: a systematic review. Pituitary. 2018 Dec; 21 (6): 642-652.

## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença endócrina rara, causada tipicamente por um adenoma hipofisário<sup>228</sup>. O tumor provoca uma superprodução de hormônio do crescimento (GH), que aumenta os níveis circulantes do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1) e resulta em um grande número de comorbidades, como diabetes mellitus, doença cardiovascular e apneia do sono<sup>2</sup>. Essas comorbidades estão relacionadas à mortalidade duas vezes maior da acromegalia quando comparada à população geral, além de impactarem significativamente na qualidade de vida dos pacientes<sup>229</sup>.

Para curar a doença ou controlar sua progressão, diferentes terapias podem ser empregadas: cirurgia transfenoidal para ressecção de tumor; tratamento farmacológico, que inclui os análogos da somatostatina (AS) octreotida (OCT), lanreotida (LAN) e pasireotida (PAS), o agonista da dopamina (AD) cabergolina (CAB) e o antagonista de GH pegvisomanto (PEG); além de radioterapia. Como o controle da doença muitas vezes não é alcançado apenas por uma única abordagem, é comum o uso de terapia combinada ou sequencial. A única forma de curar a acromegalia é a remoção do tumor. Se isto não for possível, os pacientes geralmente necessitarão de tratamento adjuvante ao longo de toda a vida<sup>7</sup>.

Considerando-se o alto custo das intervenções para a acromegalia, estudos de custo-efetividade são cruciais para identificar a melhor abordagem de tratamento. Em vista disso, o objetivo desta revisão sistemática foi descrever e avaliar criticamente os estudos econômicos comparativos sobre tratamentos da acromegalia disponíveis na literatura científica.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Uma busca sistemática por registros que relatassem análises econômicas comparativas sobre acromegalia foi realizada nas bases de dados Medline, Scopus e *Web of Science*, sem restrição de data (busca realizada em maio de 2018). A

estratégia de busca incluiu termos como “*acromegaly*”, “*cost*”, “*economic*” e similares, que foram combinados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”. As estratégias de busca completas podem ser encontradas no Apêndice I. Busca manual também foi realizada procurando-se por estudos relevantes na lista de referência dos registros incluídos e pesquisando diretamente no Google por artigos publicados em periódicos não indexados. Publicações em caracteres não-romanos não foram consideradas. Quando um estudo foi publicado na forma de resumo de congresso e também como artigo de periódico, apenas o artigo foi incluído.

A revisão sistemática foi conduzida seguindo os critérios PRISMA e recomendações da colaboração Cochrane<sup>97,98</sup>. Dois autores realizaram de forma independente todos os passos, e um terceiro autor foi consultado caso houvesse discrepâncias. O protocolo de revisão sistemática está registrado no PROSPERO sob o código CRD42018101941.

## 2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

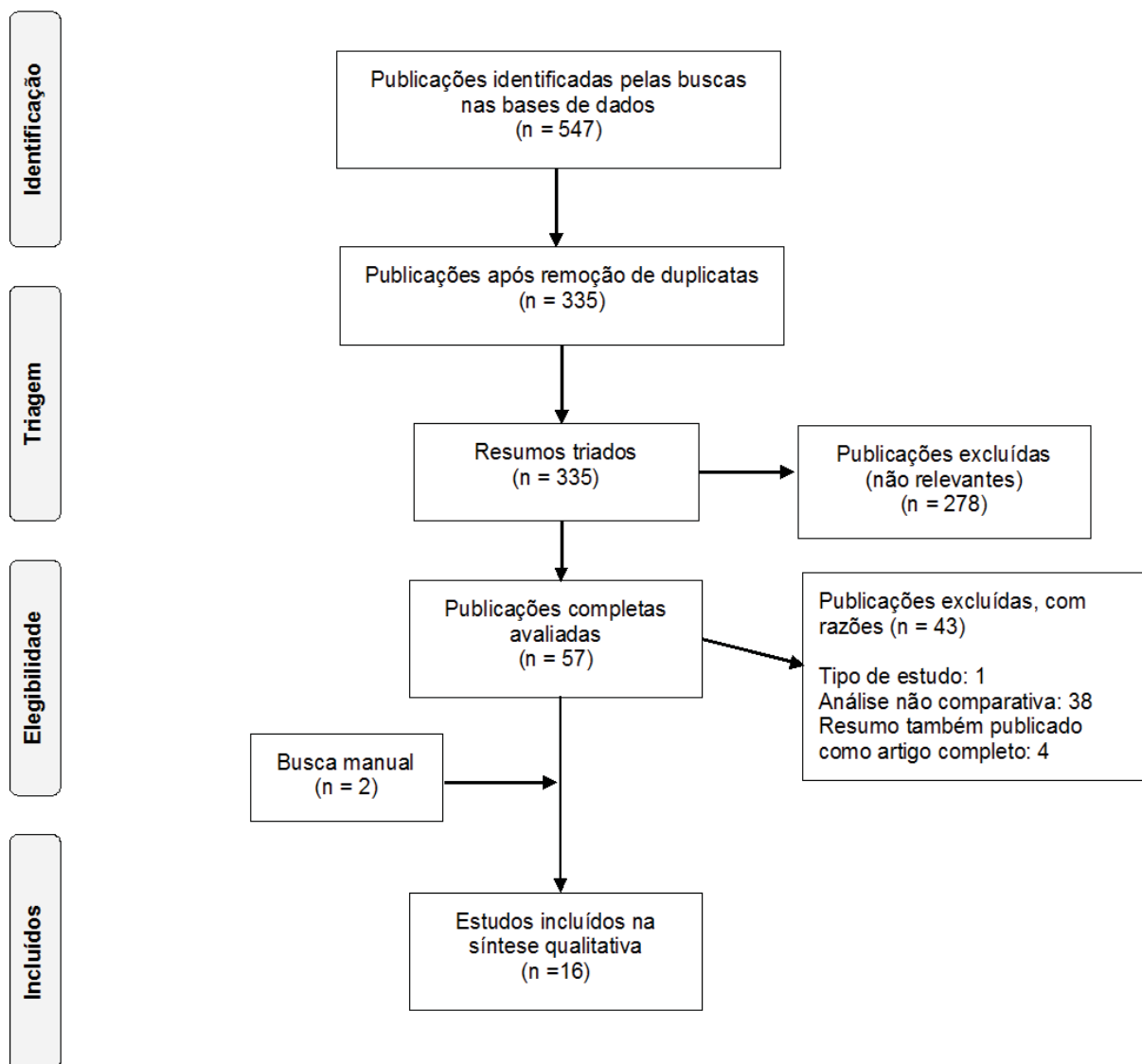
Dados relevantes dos registros incluídos na revisão sistemática foram coletados em planilhas Excel criadas pelos autores, com base nas recomendações ISPOR<sup>230</sup>. Os dados extraídos incluíram: nome do primeiro autor, ano de publicação, país em que o estudo foi realizado, ano da estimativa dos custos, moeda, características da população, intervenções avaliadas, tipo de análise econômica, perspectiva do estudo, tipo de custos, medidas de desfecho, desenho do estudo, horizonte temporal, detalhes sobre custos, detalhes sobre a eficácia das terapias, dados de utilidade (se aplicável), detalhes sobre taxa de desconto, detalhes sobre tratamento da incerteza, patrocínio, principais resultados e conclusões. Quando o estudo não relatou o ano da estimativa de custo, a data de publicação foi considerada.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio do *Checklist for Economic Evaluations* do Joanna Briggs Institute<sup>231</sup>, ferramenta baseada no trabalho de Drummond et al.<sup>11</sup>.

### 3 RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados recuperou 547 registros. Após a remoção de duplicatas, restaram 335 publicações que foram triadas pela leitura do título e resumo. Após essa fase, restaram 57 registros que foram lidos na íntegra. Por fim, 16 estudos foram considerados como análises econômicas comparativas e incluídos na revisão sistemática (Figura 17). Os artigos excluídos após leitura na íntegra são mostrados no Apêndice II.

FIGURA 17 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE ESTUDOS ECONÔMICOS COMPARATIVOS.



FONTE: O autor (2018).

### 3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Dezesseis estudos foram incluídos nesta revisão<sup>78,232-246</sup>. Suas principais características são apresentadas na Tabela 6. Os estudos foram publicados de 2008 a 2017. Seis são resumos de congressos<sup>232,236,241,244-246</sup>, enquanto os outros 10 são artigos de periódicos<sup>78,233-235,237-240,242,243</sup>. Metade dos estudos (n = 8) foi patrocinada por indústria farmacêutica.

As avaliações econômicas englobaram análises de custo-efetividade (n = 13), custo-utilidade (n = 5) e custo-consequência (n = 1). Nenhum dos estudos avaliou custos diretos não médicos ou indiretos. Todos os estudos foram baseados em modelos, usando modelos de árvore de decisão (n = 10), Markov (n = 4) ou híbrido de árvore de decisão com Markov (n = 2). Onze estudos empregaram horizonte temporal de vida toda (mais de 30 anos) e cinco um horizonte de curto prazo (dois anos ou menos). Onze dos 16 registros não relataram qualquer informação sobre desconto. A incerteza foi tratada por meio de análises de sensibilidade (n = 10), que incluíram técnicas determinísticas (univariada e multivariada) e probabilísticas.

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS ECONÔMICOS COMPARATIVOS.

Autor, ano	Tipo de publicação	País	Tipo de estudo	Comparação	Perspectiva	Tipo de custos	Modelo	Horizonte	Desconto	Análises de sensibilidade	Conclusão	Patrocínio indústria
Salinas Escudero, 2008	Resumo	México	Custo-efetividade	OCT LAR vs. LAN autogel e OCT LAR em terapia sequencial	Institucional	Custos médicos diretos	Árvore de decisão	18 meses	NR	Univariada e probabilística	Favoreceu terapia sequencial com LAN autogel seguido por OCT LAR	NR
Valentim, 2008	Artigo	Brasil	Custo-efetividade	OCT LAR vs. LAN SR (uso de acordo com diretriz brasileira)	Sistema de saúde	Custos médicos diretos	Árvore de decisão	2 anos	Não	Não especificado	Favoreceu OCT LAR	Sim
Biermasz, 2009	Artigo	Holanda	Custo-efetividade	Cirurgia, radioterapia, AS, e PEG em diferentes ordens	Sistema de saúde	Diretos (não especificado)	Árvore de decisão	33 anos	NR	NR	Favoreceu cirurgia como tratamento primário	Não
Moore, 2009	Artigo	Reino Unido	Custo-efetividade e custo-utilidade	Tratamento padrão vs. PEG	Sistema de saúde	Custos médicos diretos	Árvore de decisão	Vitalício	NR	NR	Favoreceu tratamento padrão	Não
Alfonso-Cristancho, 2012	Artigo	Colômbia	Custo-efetividade	OCT LAR vs. LAN autogel	Sistema de saúde	Custos médicos diretos	Árvore de decisão	2 anos	NR	Univariada	Favoreceu OCT LAR	Sim
Fujii, 2012	Resumo	Brasil	Custo-efetividade e custo-utilidade	PEG vs. retratamento com AS <sup>1</sup>	Sistema de saúde	NR	Árvore de decisão/Markov	37 anos	5%	Probabilística	Favoreceu PEG	Sim
Marko, 2012	Artigo	EUA	Custo-efetividade	Cirurgia, radiocirurgia, AS e PEG em ordens diferentes	NR	Custos médicos diretos	Árvore de decisão	Vitalício	NR	NR	Favoreceu cirurgia como tratamento primário	Não
Marty, 2012	Artigo	França, Alemanha e Reino Unido	Custo-consequência	LAN autogel vs. OCT LAR (risco de entupimento)	Pagador	Custos médicos diretos	Árvore de decisão	1 ano	NR	Uni e multivariada	Favoreceu LAN autogel	Sim
Duan, 2015	Artigo	China	Custo-efetividade	Tratamento pré-operativo com AS vs. ausência de tratamento pré-operativo	NR	Custos médicos diretos	Markov	Vitalício	5%	NR	Favoreceu tratamento pré-operativo	Não

FONTE: O autor (2018).

<sup>1</sup>Retratamento refere-se à quando o paciente não atinge o controle bioquímico, mas continua a ser tratado com a mesma droga. AD, agonista da dopamina; AS, análogo da somatostatina; EUA, Estados Unidos da América; LAN, lanreotida; NR, não relatado; OCT, octreotida.

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS ECONÔMICOS COMPARATIVOS (CONTINUAÇÃO).

Autor, ano	Tipo de publicação	País	Tipo de estudo	Comparação	Perspectiva	Tipo de custos	Modelo	Horizonte	Desconto	Análises de sensibilidade	Conclusão	Patrocínio indústria
Souza, 2014	Artigo	Brasil	Custo-efetividade e análise de impacto orçamentário	PEG vs. OCT LAR alta dose	Sistema de saúde	Custos médicos diretos	Árvore de decisão/Markov	35 anos	NR	Univariada (cenários)	Favoreceu PEG	Sim
Hahl, 2015	Resumo	Finlândia	Custo-efetividade e custo-utilidade	PAS vs. PEG + AS	Pagador	Custos médicos diretos	Markov	30 anos	NR	NR	Favoreceu PAS	Sim
Margusín-Frutián, 2015	Artigo	Espanha	Custo-efetividade	Tratamento pré-operativo com AS vs. ausência de tratamento pré-operativo	Sistema de saúde	Custos médicos diretos	Árvore de decisão	40 anos	2,111-2,715%	Univariada	Favoreceu tratamento pré-operativo	Não
Kimmel, 2015	Artigo	EUA	Custo-efetividade	Algoritmo <sup>2</sup> vs. algoritmo com AD e AS pré-cirúrgico vs. ausência de tratamento pré-cirúrgico	Não está claro	Diretos (não especificados)	Árvore de decisão	38 anos	NR	Univariada	Favoreceu algoritmo com AD e favoreceu cirurgia como tratamento primário	Não
Carlqvist, 2016	Resumo	Suécia	Custo-utilidade	PAS vs. retratamento com AS <sup>1</sup>	Sociedade	NR	Markov	Vitalício	3%	Determinística	Favoreceu PAS	Sim
Xuan, 2016	Resumo	China	Custo-efetividade	OCT LAR vs. LAN SR	NR	Custos médicos diretos	Árvore de decisão	1 ano	NR	NR	Favoreceu OCT LAR	NR
Peral, 2017	Resumo	Espanha	Custo-utilidade	PEG ou PAS vs. retratamento com AS <sup>1</sup>	Sistema de saúde	Custos médicos diretos	Markov	Vitalício	NR	Univariada e probabilística	Favoreceu PEG	Sim

FONTE: O autor (2018).

<sup>1</sup>Retratamento refere-se à quando o paciente não atinge o controle bioquímico, mas continua a ser tratado com a mesma droga.

<sup>2</sup>Algoritmo das diretrizes de tratamento atualizadas do *Acromegaly Consensus Group*.

AD, agonista da dopamina; AS, análogo da somatostatina; EUA, Estados Unidos da América; Lan, lanreotida; NR, não relatado; Oct, octreotida; Pas, pasireotida; SR, *sustained release*.

### 3.2 CIRURGIA PRIMÁRIA *VERSUS* TERAPIA FARMACOLÓGICA PRÉ-OPERATÓRIA

Cinco estudos avaliaram cirurgia primária *versus* tratamento medicamentoso pré-operatório em pacientes com diagnóstico de acromegalia<sup>234,237,239,242,243</sup>. Todos os artigos foram publicados em periódicos e nenhum foi patrocinado por indústria farmacêutica. O horizonte temporal foi vitalício em todos os casos. Dois estudos avaliaram pacientes com macroadenoma<sup>239,242</sup>, enquanto pacientes com microadenoma foram incluídos em um estudo<sup>239</sup>. Todos os estudos consideraram apenas custos diretos e utilizaram como desfecho de eficácia o controle bioquímico da doença (níveis normais de GH ou IGF-1). Todos, exceto um artigo<sup>239</sup>, apresentaram os custos de forma desagregada e agregada. Em três estudos<sup>234,237,243</sup>, os autores concluíram que a cirurgia é custo-efetiva como tratamento primário, enquanto dois<sup>239,242</sup> afirmam que o tratamento pré-operatório com AS é custo-efetivo.

A análise de Duan et al.<sup>239</sup> foi a única desse grupo a usar modelo de Markov. O estudo foi realizado na China, onde não havia uma estratégia unificada para tratar a acromegalia em 2015. Por essa razão, os autores exploraram três situações possíveis após a cirurgia: cirurgia secundária, radioterapia aliada à terapia medicamentosa (por dois anos) ou tratamento farmacológico vitalício. Os dados de eficácia foram baseados em um estudo retrospectivo de 168 casos de um único hospital, no qual houve 53 casos de complicações cirúrgicas graves. Os custos considerados para a análise foram aqueles associados ao diagnóstico e tratamento da acromegalia, como cirurgia, radioterapia e medicamentos (octreotida LAR e lanreotida); custos das complicações após a cirurgia ou radioterapia; custos do tratamento de comorbidades relacionadas à acromegalia; e custos de monitorização da doença. Taxa de desconto de 5% ao ano foi aplicada. Nenhuma informação sobre incerteza ou análise de sensibilidade foi apresentada. O custo por ano de vida ganho foi de U\$ 6.597 para terapia medicamentosa pré-operatória seguida por cirurgia e de U\$ 85.542 para cirurgia seguida por terapia medicamentosa a longo prazo (valores de 2012), considerados os resultados mais relevantes do estudo. A conclusão geral dos autores foi que a terapia medicamentosa pré-operatória é mais custo-efetiva do que a cirurgia no tratamento de pacientes com macroadenoma.



O estudo de Margusino-Framiñán<sup>242</sup> foi conduzido na Espanha e avaliou o tratamento pré-operatório com AS (OCT LAR e LAN *sustained release*) *versus* nenhum tratamento pré-operatório em pacientes com macroadenoma, com um horizonte temporal vitalício. A terapia farmacológica pós-operatória incluiu os AS mencionados e PEG. O estudo adotou a perspectiva do sistema de saúde e considerou apenas os custos dos medicamentos. Os valores de eficácia foram retirados de uma meta-análise que incluiu três ensaios clínicos randomizados<sup>185</sup>, que concluiu que o tratamento pré-operatório melhora significativamente os resultados cirúrgicos. Taxas de desconto foram aplicadas: 2,111% ao ano para a primeira década, 2,679% para a segunda década e 2,715% para as terceira e quarta décadas, e análises de sensibilidade univariadas foram realizadas. Os resultados mostraram um ICER (IC 95%) de €17.458 (12.007 a 33.250) por paciente (valores de 2014) para a comparação do tratamento pré-operatório *versus* nenhum tratamento, quando considerado o horizonte temporal como o pós-operatório imediato. Um ano após a cirurgia, o ICER (agora incluindo também custos pós-operatórios) foi de €4.454 (3.016 a 8.396) por paciente quando o tratamento com AS foi avaliado, e -€19.969 (-37.640 a -13.519) por paciente quando o PEG foi avaliado. Considerando uma década após a cirurgia, o ICER por paciente foi de -€9.973 (-18.798 a -6.752) quando AS foi utilizado como tratamento de longo prazo e de -€31.733 (-59.812 a -21.483) quando PEG foi utilizado. Os autores concluíram que, em centros onde as taxas de cura após a cirurgia não são altas, a terapia pré-operatória com AS deve ser considerada como uma abordagem custo-efetiva.

Biermasz et al.<sup>234</sup> conduziu uma análise de custo-efetividade na Holanda sob perspectiva do sistema de saúde. Neste estudo, quatro estratégias para curar/controlar a acromegalia foram comparadas. As estratégias foram as seguintes, com as intervenções listadas na ordem em que foram utilizadas: estratégia 1 (cirurgia; AS; PEG), estratégia 2 (AS; cirurgia; AS; PEG), estratégia 3 (AS; PEG; cirurgia; AS + PEG e estratégia 4 (cirurgia; AS; radioterapia; PEG). Se o paciente não atingisse o controle da doença com a primeira intervenção da estratégia, ele deveria receber a próxima, até chegar a uma intervenção que controlasse a doença ou à última opção. Todos os pacientes foram considerados como tendo atingido o controle da doença após o último passo. Os AS considerados para este estudo foram LAN autogel e OCT

LAR, e apenas os custos das intervenções foram avaliados. A cirurgia e o tratamento com AS foram considerados como tendo a mesma eficácia na cura/controle da doença (60%) e foi considerado que 100% dos pacientes atingem o controle da doença com PEG. Nenhuma taxa de desconto ou análise de sensibilidade foi abordada. Os custos ao longo da vida para cada estratégia por 100 doentes foram: 43,4 milhões de euros para a estratégia 1, 56,6 milhões de euros para a estratégia 2, 95,2 milhões de euros para a estratégia 3 e 27,0 milhões de euros para a estratégia 4 (valores de 2009). A conclusão dos autores foi que as estratégias com cirurgia como tratamento primário têm os menores custos ao longo da vida.

O estudo de Marko et al.<sup>237</sup> foi realizado nos Estados Unidos focado em pacientes com microadenoma. As seguintes estratégias foram comparadas, listadas de acordo com a ordem em que os pacientes as receberam: estratégia 1 (cirurgia; AS; PEG; PEG + AS) estratégia 2 (cirurgia; radiocirurgia estereotáxica; AS; PEG), estratégia 3 (AS; cirurgia; AS; PEG); estratégia 4 (AS; PEG; cirurgia; AS + PEG) e estratégia 5 (AS; radiocirurgia; PEG; PEG + AS). A progressão dos pacientes através das intervenções em cada estratégia foi a mesma utilizada por Biermasz et al.<sup>234</sup>: se o paciente não alcançasse o controle com a primeira intervenção, ele deveria receber a próxima da lista, e assim por diante, até que o controle fosse atingido ou a última intervenção dessa estratégia fosse utilizada. Os medicamentos AS considerados para este estudo foram LAN depot e OCT. Nenhuma taxa de desconto ou análise de sensibilidade foi descrita. Os custos incluíam custos das intervenções, honorários médicos e custos de internação hospitalar. Os custos médios de vida por paciente foram de US\$ 495.156 para a estratégia 1, US\$ 242.789 para a estratégia 2, US\$ 1.137.506 para a estratégia 3, US\$ 1.866.837 para a estratégia 4 e US\$ 1.570.784 para a estratégia 5 (valores de 2010). A conclusão dos autores foi que os procedimentos curativos (cirurgia e radiocirurgia) são mais custo-efetivos do que a terapia médica vitalícia.

O artigo de Kimmel et al.<sup>243</sup> descreveu uma análise atualizada do modelo relatado acima por Marko et al. 2012<sup>237</sup>. Nessa versão, os autores incluíam radioterapia convencional e AD como opções de tratamento. Apenas os custos da terapia com acromegalia foram considerados. Nenhum desconto ou análise de sensibilidade foi mencionado. O custo médio de vida por paciente quando a

intervenção cirúrgica inicial foi utilizada foi de US\$ 430.648 (US\$ 11.333/ano), e para pacientes tratados inicialmente com AS, o custo foi de US \$899.789 (US\$ 23.678/ano). Os autores concluíram que intervenção cirúrgica deve ser usada como terapia inicial em vez de tratamento medicamentoso primário no caso de pacientes que apresentem tumor acessível cirurgicamente.

### 3.3 COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE PRIMEIRA LINHA

Sete estudos compararam drogas usadas como primeira opção farmacológica após uma cirurgia malsucedida<sup>78,232,233,235,238,243,245</sup>. Cinco dos sete estudos compararam OCT com LAN<sup>232,233,235,238,245</sup>, um comparou PEG com tratamento padrão<sup>78</sup> (não detalhado) e um comparou AD com AS<sup>243</sup>. Em seis publicações, análises de custo-efetividade foram conduzidas, sendo que uma delas também realizou uma avaliação de custo-utilidade<sup>78</sup>. Um estudo conduziu uma análise de custo-consequência<sup>238</sup>. Dois dos sete estudos foram publicados na forma de resumo de congresso<sup>232,245</sup> e três foram patrocinados por indústria farmacêutica<sup>233,235,238</sup>. Em todos os estudos, a eficácia foi baseada no controle bioquímico (GH e IGF-1). Na avaliação de custo-utilidade, o benefício foi avaliado como anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e, no estudo de custo-consequência, o benefício foi avaliado como número de injeções bem-sucedidas. Todos os estudos utilizaram modelos de árvore de decisão.

O resumo publicado por Salinas Escudero et al.<sup>232</sup> relatou um estudo realizado no México sob perspectiva institucional. O estudo comparou OCT LAR em monoterapia *versus* terapia sequencial com LAN autogel seguido por OCT LAR, ou vice-versa. Apenas custos médicos diretos foram considerados, mas não foram especificados. O horizonte temporal foi de 18 meses. O custo do tratamento por paciente foi de US\$ 24.792 para LAN autogel seguido por OCT LAR, US\$ 28.925 para OCT LAR seguido por LAN autogel e US\$ 29.514 para OCT LAR em monoterapia (valores de 2008). O tratamento sequencial LAN/OCT foi considerado como estratégia dominante, pois os autores consideraram a eficácia da terapia sequencial como tendo 37% de eficácia contra apenas 30% para OCT em monoterapia (com base em dados

da literatura). Os autores afirmaram que realizaram análises de sensibilidade univariada e probabilística, e que os resultados não se alteraram.

O estudo de Valentim et al.<sup>233</sup> foi realizado no Brasil e adotou perspectiva do sistema de saúde. Neste estudo, OCT LAR foi comparado com LAN SR de acordo com as recomendações de uso da diretriz brasileira de 2002<sup>247</sup>. De acordo com esse documento, a terapia com AS deve ser iniciada após falha cirúrgica ou em pacientes com contraindicação cirúrgica. Se os níveis de GH não atingirem valores normais com AS, a dose deve ser aumentada. Se o controle bioquímico ainda não for alcançado, CAB deve ser adicionada à terapia. Se o controle da doença não for obtido, radioterapia deve ser experimentada. Este algoritmo é representado no artigo como uma árvore de decisão. Os custos avaliados incluíram custos dos medicamentos, da radioterapia e de acompanhamento (atendimento ambulatorial). Custos de hospitalização foram adicionados na análise de sensibilidade. Taxa de desconto não foi aplicada por causa do curto horizonte temporal (2 anos). Os resultados estimaram um custo incremental (economia líquida) de -R\$ 10.448.324 para OCT em comparação com LAN (valores de 2005). OCT LAR foi considerada estratégia dominante, pois sua eficácia foi superior à de LAN SR, de acordo com a meta-análise utilizada como fonte<sup>180</sup>, e seu custo foi menor.

O estudo de Alfonso-Cristancho et al.<sup>235</sup> reportou uma análise de custo-efetividade realizada na Colômbia sob a perspectiva do sistema de saúde. OCT LAR e LAN autogel foram comparados. Os custos do manejo da acromegalia na Colômbia, incluindo consultas médicas, exames laboratoriais e exames de imagem foram incluídos, e o horizonte temporal foi de 2 anos. Os custos anuais por paciente foram estimados em COP\$ 53.807.616 para OCT LAR e COP \$83.126.567 para LAN autogel (valores de 2012). O custo cumulativo total por paciente foi de COP\$ 98.269.601 para OCT LAR e COP\$ 155.013.743 para LAN autogel. Considerando que a eficácia do OCT LAR foi maior que a do LAN autogel (65,3% versus 59,5%)<sup>248</sup>, o OCT LAR foi classificado como estratégia dominante. Descontos não foram mencionados. Os autores realizaram análises de sensibilidade univariadas e afirmaram que não observaram impacto nos resultados.

O estudo de Xuan et al.<sup>245</sup> foi realizado na China e comparou os custos médicos diretos de OCT LAR e LAN SR. Os custos de medicamentos, das comorbidades e da

administração de medicamentos foram avaliados por um horizonte temporal de um ano. Quando o controle de IGF-1 ou de GH foi usado como desfecho de eficácia, os pacientes do grupo OCT LAR apresentaram menos comorbidades e necessitaram com menos frequência de uma segunda operação ou de radioterapia do que os do grupo LAN SR. Os custos só foram apresentados quando o IGF-1 foi usado como o resultado da eficácia: a economia de custo total para OCT LAR foi de ¥3.145.776 em comparação com LAN SR (valores de 2016). OCT LAR foi considerada estratégia dominante, e os resultados não mudaram com a análise de sensibilidade (não especificada). Não foram fornecidos dados sobre taxa de desconto.

O estudo de Marty et al.<sup>238</sup> comparou LAN autogel *versus* OCT LAR considerando o risco de entupimento da injeção e tempo de administração por enfermeiros comunitários ou hospitalares. A análise foi realizada em três países: França, Alemanha e Reino Unido. Os custos dos medicamentos e da administração (salário do enfermeiro) foram considerados. O horizonte temporal foi de 1 ano e os dados sobre entupimento foram baseados em um estudo quantitativo<sup>249</sup>. De acordo com este estudo, LAN autogel tem um tempo de administração mais curto (66 segundos) em comparação com OCT LAR (329 segundos). A taxa de entupimento foi estimada em 0% para a LAN autogel e 2,5% para a OCT LAR. No cenário base, a economia média de custo por injeção bem-sucedida de LAN autogel foi de €35, €91 e €143 para França, Alemanha e Reino Unido, respectivamente. Os resultados não apresentaram diferenças estatísticas nos cenários alternativos. Os autores afirmaram que a redução de custos pode levar a economias anuais de até €1.900.000 para a França, €5.735.000 para a Alemanha e €7.070.000 para o Reino Unido.

O artigo de Kimmel et al.<sup>243</sup> avaliou a inclusão de AD no algoritmo de tratamento proposto pelo *Acromegaly Consensus Group*<sup>31</sup> antes do tratamento com AS. Apenas os custos da terapia com acromegalia foram considerados. O custo da cirurgia não foi incluído na análise. Horizonte temporal vitalício foi adotado. O início do tratamento farmacológico com monoterapia AD foi considerado custo-efetivo, custando US\$ 76.000 em 38 anos (US\$ 2.000/ano). O uso de AD reduziu significativamente o custo médio ao longo da vida dos tratamentos recomendados pelo *Acromegaly Consensus Group* de US\$ 1.888.394 (US\$ 49.695/ano) ao começar com AS para US\$ 1.344.676 (US\$ 35.386/ano) ao iniciar com monoterapia AD.

No estudo de Moore et al.<sup>78</sup>, foi realizada reavaliação de uma análise conduzida pelo fabricante de PEG. PEG foi comparado ao tratamento farmacológico padrão, sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido. No entanto, não são dados detalhes sobre o que seria o “tratamento farmacológico padrão”. Custos médicos diretos, como medicamentos e exames, foram considerados, e horizonte temporal vitalício foi adotado. Os autores criaram um cenário perfeito para PEG, a fim de se avaliar se este medicamento tem alguma chance de ser considerado custo-efetivo. O cenário perfeito resultou em ICERs de £81.000 por QALY e £ 212.000 por anos de vida ganhos, e £ 65.000 por QALY e £ 94.000 por anos de vida ganhos, no horizonte de 20 e 40 anos, respectivamente. Portanto, foi excluída a possibilidade de PEG ser uma abordagem farmacológica primária custo-efetiva.

### 3.4 COMPARAÇÃO DE TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE SEGUNDA LINHA

Cinco estudos reportaram análises econômicas comparativas em pacientes com controle inadequado da doença após tratamento farmacológico de primeira linha<sup>236,240,241,244,246</sup>. Todos compararam PEG ou PAS *versus* retratamento com AS. Todos, exceto um estudo, foram publicados na forma de resumo de congresso<sup>240</sup>, e todos foram patrocinados por indústria farmacêutica. Dois resumos realizaram análise de custo-utilidade<sup>244,246</sup>, dois relataram análise de custo-utilidade e de custo-efetividade<sup>236,241</sup>, e um descreveu uma análise de custo-efetividade combinada com análise de impacto orçamentário incremental<sup>240</sup>. Três estudos utilizaram modelo de Markov<sup>241,244,246</sup>, enquanto dois utilizaram modelo híbrido árvore de decisão/Markov<sup>236,240</sup>. Todos os estudos adotaram horizonte temporal vitalício. Apenas um estudo apresentou os custos de forma desagregada<sup>240</sup>.

O estudo de Fujii et al.<sup>236</sup> foi realizado no Brasil sob a perspectiva do sistema de saúde. O tratamento com PEG foi comparado com a continuação da terapia com AS apesar de os pacientes não terem atingido controle bioquímico. Os ICERs para os desfechos anos de vida ganhos e QALY foram US\$ 305.078 e US\$ 89.068, respectivamente (valores de 2010). Taxa de desconto de 5% ao ano foi aplicada aos

custos e benefícios. Os autores afirmaram que realizaram análise de sensibilidade probabilística, mas os resultados não foram relatados.

O estudo de Souza et al.<sup>240</sup> também foi realizado no Brasil sob a perspectiva do sistema de saúde. Os autores realizaram análise de impacto orçamentário incremental e de custo-efetividade comparando PEG com OCT LAR em altas doses ( $\geq 40$  mg, uso *off label*) em pacientes que não responderam a doses regulares de OCT LAR. Foram considerados custos médicos diretos relacionados à acromegalia, como drogas e monitoramento da doença, e das comorbidades (hipertensão, diabetes mellitus e doença cardiovascular). A comparação de PEG *versus* OCT LAR em alta dose resultou em uma eficácia incremental de 2,51 anos de vida, e de 5,00 anos de vida com a doença sob controle. O custo incremental de OCT LAR comparado a PEG foi de R\$ 583.494 (valores de 2014). Portanto, o PEG foi considerado uma estratégia dominante. A análise de impacto orçamentário estimou uma economia de 23,55% caso o PEG seja incorporado ao Sistema Único de Saúde. Análises de cenário foram realizadas apenas para a análise de impacto orçamentário, com a inclusão do PEG ao SUS ainda resultando em uma economia de custos. Descontos não foram mencionados.

O estudo de Hahl et al.<sup>241</sup> foi realizado na Finlândia. PAS foi comparado com a terapia combinada PEG + AS. Os custos de medicamentos, visitas anuais, monitoramento e comorbidades foram considerados. O uso de PAS resultou em uma economia de € 100.000 (valores de 2015), com os pacientes atingindo o controle bioquímico por 0,19 anos a mais e com um ganho de 0,02 QALY. Por estas razões, o PAS foi considerado uma estratégia dominante. Nenhuma informação sobre desconto ou análise de sensibilidade foi divulgada.

O estudo de Carlqvist<sup>244</sup> foi realizado na Suécia e comparou PAS com o uso continuado de AS de primeira linha em pacientes que não atingiram o controle da doença. Este é o único estudo a adotar perspectiva da sociedade de todos os registros incluídos nesta revisão sistemática, mas os custos considerados para análise não foram especificados. Uma taxa de desconto de 3% ao ano foi aplicada aos custos e benefícios. O custo incremental estimado para PAS por QALY foi de SEK 668.116 (valores de 2016). Os autores afirmaram que as análises de sensibilidade



determinísticas não afetaram os resultados e concluíram que, dada a raridade da acromegalia, PAS pode ser considerada uma opção custo-efetiva.

A publicação de Peral et al.<sup>246</sup> relatou um estudo de custo-utilidade conduzido na Espanha sob perspectiva do sistema de saúde. O tratamento farmacológico de segunda linha com PEG ou com PAS foi comparado ao retratamento com AS em pacientes que não atingiram o controle da doença. O ICER para PEG foi de € 93.070 por QALY e o ICER para PAS foi de € 555.600 por QALY. A grande diferença na análise incremental foi justificada, essencialmente, pelo QALY incremental (4,41 para PEG em comparação com AS e 0,71 para PAS em comparação com AS). Neste estudo, PEG foi considerado uma terapia mais vantajosa. Descontos foram aplicados, no entanto, a taxa não foi indicada. Análises de sensibilidade univariada e probabilística foram realizadas e não alteraram a conclusão geral do estudo.

### 3.5 QUALIDADE METODOLÓGICA

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada através do *checklist* para avaliações econômicas do Instituto Joanna Briggs<sup>231</sup> (Tabela 7, tradução livre para apresentação neste documento).

Nenhum dos estudos apresentou qualidade metodológica perfeita. Alguns estudos publicados na forma de artigo completo de periódico (no qual há espaço para descrever a metodologia de forma completa e, desta forma, é esperada melhor qualidade de relato) apresentaram baixo número de respostas “sim” (que indica conformidade), como pode ser visualizado na Tabela 7.

As perguntas com maior número de conformidade foram "Existe uma pergunta bem definida?" com 11 respostas “sim”, “As alternativas são descritas adequadamente?”, com 14 respostas “sim” e “Foi apresentada análise incremental de custos e consequências?”, com 10 respostas afirmativas. O maior nível de não conformidade foi relativo à análise de desconto e sensibilidade (10 e 9 respostas “não”, respectivamente), principalmente porque esses itens não foram descritos nos estudos. Em alguns casos foi mencionada sua realização, mas os resultados não foram apresentados. Generalização dos resultados, inclusão de todas as questões de interesse para os usuários na análise e medidas e avaliações de custos e resultados



foram poucos explorados, o que resultou no grande número de respostas “incerto”. No geral, a qualidade e transparência dos artigos foram classificadas como moderadas.

TABELA 7 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS ECONÔMICOS.

Autor, ano	Publicação	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Peral, 2017	Resumo	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO
Xuan, 2016	Resumo	INCERTO	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	NÃO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO
Carlqvist, 2016	Resumo	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO
Margusino-Framiñán, 2015	Artigo	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM
Hahl, 2015	Resumo	SIM	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO	NÃO	SIM	NÃO	INCERTO	INCERTO
Duan, 2015	Artigo	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO	NÃO	NÃO	INCERTO	NÃO
Marty, 2012	Artigo	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	INCERTO	SIM	INCERTO	SIM
Marko, 2012	Artigo	INCERTO	SIM	INCERTO	SIM	INCERTO	INCERTO	NÃO	NÃO	NÃO	INCERTO	NÃO
Fujii, 2012	Resumo	INCERTO	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO
Moore, 2009	Artigo	SIM	NÃO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	NÃO	SIM	NÃO	INCERTO	INCERTO
Biermasz, 2009	Artigo	NÃO	SIM	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	NÃO	NÃO	NÃO	INCERTO	INCERTO
Valentim, 2008	Artigo	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO
Salinas Escudero, 2008	Resumo	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	NÃO	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO
Kimmel, 2015	Artigo	INCERTO	INCERTO	SIM	SIM	INCERTO	INCERTO	NÃO	NÃO	SIM	INCERTO	INCERTO
Souza, 2014	Artigo	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	INCERTO	SIM
Alfonso-Cristancho, 2012	Artigo	SIM	SIM	INCERTO	SIM	INCERTO	INCERTO	NÃO	SIM	INCERTO	INCERTO	INCERTO

FONTE: O autor (2018).

- 1: Existe uma pergunta bem definida?
- 2: As alternativas são descritas adequadamente?
- 3: Foram identificados todos os custos e desfechos importantes para cada alternativa?
  - 4: A eficácia clínica foi estabelecida?
  - 5: Os custos e desfechos foram medidos apropriadamente?
  - 6: Os custos e os resultados foram valorados com credibilidade?
  - 7: Os custos e resultados foram ajustados para diferentes tempos?
  - 8: Foi realizada análise incremental de custos e consequências?
- 9: Análise de sensibilidade foi realizada para investigar a incerteza nas estimativas de custos ou consequências?
- 10: Os resultados do estudo incluem todas as questões de interesse para os usuários?
- 11: Os resultados são generalizáveis para a definição de interesse da revisão?

## 4 DISCUSSÃO

Esta é a primeira revisão sistemática de estudos econômicos sobre acromegalia. É importante mencionar que o objetivo deste estudo não foi comparar diretamente os custos, mas sim descrever como as análises foram realizadas, e avaliar se foram transparentes e bem conduzidas. As principais conclusões dos estudos podem ser ponderadas; no entanto, sem se ater a detalhes monetários, uma vez que as análises foram efetuadas em diferentes países e em diferentes anos, resultando em cenários heterogêneos que não são diretamente comparáveis. Por outro lado, se diferentes cenários relataram resultados semelhantes, isso pode ser um indicativo da real custo-efetividade de dada estratégia.

É importante ressaltar que os valores de eficácia e de custo são altamente dependentes dos dados e dos medicamentos disponíveis no momento em que a análise econômica foi realizada. Tendo isso em mente, uma análise econômica deve ser transparente o suficiente para permitir uma nova execução quando novos medicamentos e dados se tornarem disponíveis. No entanto, dentre todos os estudos incluídos nesta revisão, nenhum apresentou qualidade metodológica impecável ou reportou todas as informações consideradas essenciais de acordo com o *checklist* CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) da ISPOR<sup>230</sup>, que inclui, por exemplo, a perspectiva adotada, informações sobre taxa de desconto e tratamento de incertezas. Não obstante, é importante mencionar que seis dos 16 estudos incluídos nesta revisão foram publicados na forma de resumos de congressos, em que há limitação do número de caracteres; desta forma, uma descrição minuciosa da metodologia se torna inviável.

Ao se considerar apenas estudos que compararam cirurgia primária com terapia medicamentosa pré-operatória, três artigos<sup>234,237,243</sup> concluíram que a cirurgia inicial é mais custo-efetiva, e dois<sup>239,242</sup> concluíram que o tratamento pré-operatório com AS é melhor. O artigo de Duan et al.<sup>239</sup> é um dos que consideraram a terapia pré-operatória custo-efetiva. No entanto, este estudo apresentou várias limitações. Primeiro, baseou-se em uma pequena amostra de 168 casos de apenas um hospital. Entre esses pacientes, 53 apresentaram complicações cirúrgicas graves, o que significa que a equipe de cirurgias

possivelmente não era especializada em tumores hipofisários. Portanto, os resultados para essa população não devem ser generalizados. Além disso, o estudo considerou que o manejo da acromegalia estaria limitado a apenas duas estratégias, e que após a segunda, todos os pacientes teriam atingido o controle da doença. Ademais, não foram realizadas análises de sensibilidade e os dados não foram apresentados na forma desagregada, o que prejudica a transparência da análise. O estudo de Margusino-Framiñán et al.<sup>242</sup> também considerou o tratamento pré-operatório com AS custo-efetivo; entretanto, os autores destacaram que esse resultado deve ser considerado apenas para centros em que bons resultados de cura após a cirurgia não são alcançados. Algumas limitações deste estudo são apresentadas pelos próprios autores, como tempo limitado de avaliação pós-operatória dos estudos da revisão sistemática utilizada para se obter os dados de efetividade.

Biermasz et al.<sup>234</sup>, ao contrário dos dois estudos descritos acima, concluíram que a cirurgia primária é a estratégia mais custo-efetiva para o tratamento da acromegalia. No entanto, este estudo apresentou algumas limitações significativas. Os autores consideraram que, ao final das quatro estratégias propostas, todos os pacientes teriam atingido o controle da doença, o que pode não ser verdade. Outra limitação importante foi que os autores não incluíram os custos de uma intervenção malsucedida. Por exemplo, na estratégia 1, os pacientes receberam cirurgia; se não fossem curados, receberiam tratamento com AS e, se não fossem controlados com AS, receberiam PEG. Entretanto, os custos durante o período de tratamento com AS sem sucesso não foram considerados. Marko et al.<sup>237</sup> também compararam diferentes estratégias, mas focaram em pacientes com microadenoma. Embora custos além de medicamentos tenham sido avaliados nesse estudo (permanência hospitalar, honorários médicos), o artigo não considerou o aparecimento de eventos adversos ou a deterioração da qualidade de vida, o que poderia mudar os resultados para a radiocirurgia estereotáxica, por exemplo. Em ambos estes estudos que avaliaram linhas de estratégias<sup>234,237</sup>, quando os pacientes receberam AS como intervenção primária, aqueles que obtiveram controle bioquímico não foram submetidos à cirurgia. Porém, ao contrário do tratamento farmacológico, a cirurgia oferece a possibilidade de cura e garante que outros custos, como monitoramento regular e custos com comorbidades, sejam

reduzidos; portanto, é recomendável submeter o paciente à cirurgia quando possível<sup>31</sup>. Além disso, ambos estudos foram categorizados como árvores de decisão para fins de classificação, porém, poucas informações foram dadas sobre os desenhos dos modelos.

O estudo de Kimmel et al.<sup>243</sup> reportou uma análise utilizando o mesmo modelo apresentado por Marko et al.<sup>237</sup>, mas incluindo radioterapia convencional e AD como opções de tratamento. No entanto, sabe-se atualmente que essas duas intervenções não são as mais indicadas para o tratamento da acromegalia, considerando os eventos adversos da radioterapia e os medicamentos mais eficazes disponíveis. Mais dados sobre o modelo deveriam ter sido descritos para se elevar a transparência do estudo. As conclusões foram as mesmas da análise anterior dos autores, de que a intervenção cirúrgica primária é mais custo-efetiva do que o tratamento pré-operatório.

Em relação ao grupo de estudos que comparou tratamentos farmacológicos de primeira linha, quatro estudos compararam OCT com LAN<sup>233,235,238,245</sup>. Três desses estudos concluíram que OCT é mais custo-efetivo<sup>233,235,245</sup>, enquanto o outro concluiu que LAN é melhor<sup>238</sup>. Entretanto, nesse último estudo, apenas os custos de entupimento da injeção foram comparados. Somente um dos quatro estudos não foi patrocinado pelo fabricante da droga favorecida<sup>245</sup>. O estudo não financiado concluiu que a terapia sequencial com ambos AS é a abordagem mais custo-efetiva<sup>232</sup>.

Os outros dois artigos deste grupo avaliaram a inclusão de PEG ou de AD como tratamento farmacológico primário<sup>78,243</sup>. Curiosamente, dos sete estudos que compararam o tratamento farmacológico de primeira linha após o insucesso da cirurgia, cinco adotaram um curto horizonte temporal<sup>232,233,235,238,245</sup>, o que não é adequado, considerando que os pacientes recebem os medicamentos durante a vida toda. Kimmel et al.<sup>243</sup> concluíram que adicionar AD como primeira opção de tratamento farmacológico no algoritmo recomendado pelo *Acromegaly Consensus Group* pode ser custo-efetivo. Contudo, os autores não consideraram os custos decorrentes das comorbidades quando a doença não é controlada, e sabe-se que as taxas de eficácia de AD são baixas quando utilizado em monoterapia<sup>186</sup>. O estudo de Moore et al.<sup>78</sup> foi o único a avaliar PEG como tratamento farmacológico primário. Devido aos preços elevados do PEG, esta estratégia não foi considerada custo-efetiva, apesar da maior eficácia. No

entanto, os autores deveriam ter detalhado mais a análise, como descrever melhor o comparador, que foi chamado apenas de “tratamento padrão”, a taxa de desconto e as análises sensibilidade.

Cinco estudos compararam tratamentos farmacológicos de segunda linha<sup>236,240,241,244,246</sup>. Todos foram patrocinados por indústria farmacêutica. Dois estudos favoreceram PEG em relação ao retratamento com AS<sup>236,240</sup>, um favoreceu PEG em relação a PAS e retratamento com AS<sup>246</sup>, um favoreceu PAS em relação ao retratamento com AS<sup>244</sup> e um favoreceu PAS sobre PEG e AS em combinação<sup>241</sup>. Quatro estudos foram publicados na forma de resumo, o que prejudica a transparência dos dados. Souza et al. (2014)<sup>240</sup> foi o único artigo completo desse grupo, e comparou PEG com uma alta dose de OCT. Os autores descreveram o desenho do modelo econômico e os custos em desagregado de maneira bastante detalhada; entretanto, uma limitação importante do modelo foi ter sido considerado impossível um paciente alcançar o controle da doença ao receber alta dose de OCT ( $\geq 40\text{mg}$ ). Além disso, tratamento com LAN não foi avaliado, apesar de ser uma opção disponível no cenário em que a análise foi realizada (Brasil).

Considerando que a incidência do somatotropinoma não parece estar associada a causas genéticas ou ambientais<sup>250,251</sup>, espera-se que as características dos pacientes com acromegalia sejam semelhantes em diferentes regiões do mundo. A proporção de micro e macroadenomas e a agressividade dos tumores devem ser consistentes em diferentes países, assim como o perfil de resposta aos tratamentos. Portanto, abordagens baseadas em modelos são apropriadas para representar a doença, pois permitem o uso de dados de eficácia e de comorbidades oriundos de revisões sistemáticas.

Um aspecto que pode variar de centro para centro, e que não deve ser negligenciado, é a experiência da equipe cirúrgica<sup>252</sup>. A remoção bem-sucedida do tumor pode significar a possibilidade de uma cura precoce e, portanto, ausência de custos futuros com tratamentos adjuvantes. Portanto, ao aplicar o modelo a um centro específico, a taxa de cura da cirurgia deve refletir o observado na prática clínica local.

Em todos os estudos incluídos nesta revisão, somente custos diretos foram descritos. Além disso, em alguns estudos, os custos foram limitados apenas aos medicamentos. No entanto, dada a cronicidade da acromegalia,

outros custos relacionados ao monitoramento da doença ao longo dos anos e às comorbidades devem ser considerados, e um horizonte temporal vitalício deve ser empregado. Custos indiretos da acromegalia foram estimados<sup>6,253,254</sup> em estudos de carga de doença. Estudos econômicos futuros devem tentar incluir custos diretos não médicos e indiretos, bem como desfechos de qualidade de vida. Os erros apontados por esta revisão sistemática devem ser evitados em análises subsequentes, e mais atenção deve ser dada à transparência do modelo, dos dados e das análises conduzidas.

## **CAPÍTULO IV**

### **Tratamentos medicamentosos para acromegalia: custo-utilidade e análise de valor da informação**

Em processo de submissão.



## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença endócrina rara caracterizada pela superprodução de hormônio do crescimento (GH) e, conseqüentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1). O excesso dessas substâncias no sistema circulatório resulta em aumento das extremidades, crescimento exacerbado de órgãos, e leva ao desenvolvimento de diversas comorbidades, como diabetes, apneia do sono e osteoartrite<sup>2,24</sup>. Os sintomas da acromegalia e das comorbidades relacionadas reduzem significativamente a qualidade de vida dos pacientes<sup>6</sup> e aumentam a mortalidade<sup>5</sup>.

Na maioria dos casos ( $\geq 95\%$ ), a acromegalia é causada por um tumor hipofisário. Portanto, a primeira abordagem de tratamento geralmente é a cirurgia para removê-lo<sup>13,14</sup>. Quando a cura não é alcançada com a cirurgia, tratamento medicamentoso é recomendado<sup>57</sup>. Os medicamentos usados no tratamento da acromegalia incluem os AS de primeira geração octreotida LAR e lanreotida autogel, o AS de segunda geração pasireotida e o antagonista do receptor de GH pegvisomanto. Agonistas da dopamina, como cabergolina, também são usados na prática clínica, mas sua eficácia nunca foi avaliada em ensaios clínicos<sup>197</sup>. Um AS de primeira geração é geralmente empregado como estratégia de primeira linha, e pasireotida ou pegvisomanto são usados apenas se o controle da doença não for atingido, uma vez que são medicamentos mais caros<sup>57,255</sup>.

Mesmo sendo uma doença rara, com prevalência estimada entre 2,8 a 13,7 casos por 100.000 pessoas e incidência variando de 0,2 a 1,1 casos por 100.000 pessoas por ano<sup>18</sup>, o ônus da acromegalia não deve ser negligenciado, devido aos altos custos de seus tratamentos medicamentosos, os quais são recebidos ao longo de toda a vida do paciente a fim de manter a doença controlada. Uma revisão sistemática recente realizada pelo nosso grupo de pesquisa mostrou que estudos de custo-efetividade sobre a acromegalia foram conduzidos nos últimos anos; no entanto, apresentam várias limitações e pouca transparência<sup>255</sup>. Dentre as limitações, figuram a inclusão apenas de custos dos medicamentos, curto horizonte temporal e ausência de desfechos de qualidade de vida. Considerando o exposto, o objetivo deste estudo é apresentar uma análise transparente de custo-utilidade por simulação comparando estratégias

de tratamento medicamentoso de primeira e segunda linha utilizadas para o controle da acromegalia após cirurgia malsucedida, sob a perspectiva do SUS. Uma análise de valor da informação também foi conduzida para ajudar a elucidar onde pesquisas futuras sobre a acromegalia devem ser focadas.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 POPULAÇÃO-ALVO

A população-alvo foi constituída por pacientes com acromegalia não curada após procedimento cirúrgico e, portanto, candidatos a tratamento adjuvante medicamentoso com o objetivo de alcançar o controle da doença. O estudo adotou perspectiva do SUS. A idade inicial da coorte foi de 45 anos, que é a idade média dos pacientes ao diagnóstico e início do tratamento<sup>21</sup>. Os pacientes foram seguidos até a morte ou 79 anos, o que ocorresse primeiro. A idade de 79 anos foi utilizada por ser a idade máxima constante nas tábuas de vida do IBGE. Todos os pacientes entraram no modelo com doença ativa.

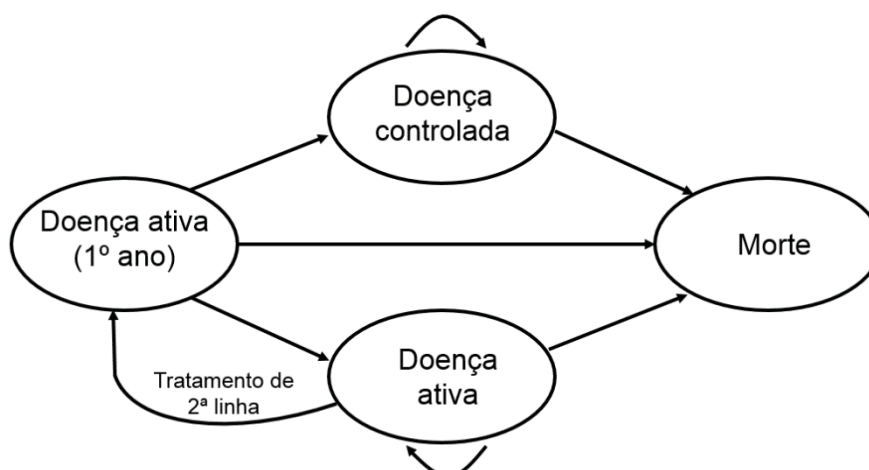
### 2.2 INTERVENÇÕES AVALIADAS

As seguintes estratégias foram comparadas: a) octreotida LAR; b) lanreotida autogel; c) pasireotida LAR; d) pegvisomanto; e) octreotida LAR seguido por segunda linha com pasireotida; f) lanreotida autogel seguido por segunda linha com pasireotida; g) octreotida LAR seguido por segunda linha com pegvisomanto; h) lanreotida autogel seguido por segunda linha com pegvisomanto; i) octreotida LAR seguido por segunda linha com pegvisomanto em associação com octreotida LAR; j) lanreotida autogel seguido por segunda linha com pegvisomanto em associação com a lanreotida autogel; k) nenhum tratamento. No cenário base, os medicamentos pararam de ser utilizados caso o controle da doença não fosse alcançado com a droga. Cabergolina ou outros agonistas da dopamina não foram incluídos na análise devido à falta de evidência confiável sobre seu uso na acromegalia.

## 2.3 ESTRUTURA DO MODELO E ANÁLISES

O desenvolvimento do modelo e a condução e relato deste estudo seguiram as recomendações SMDM-ISPOR, e os parâmetros da análise de custo-efetividade foram baseados nas diretrizes brasileiras<sup>12,152,157,230,256-258</sup>. Um modelo de coorte de transição de estados de Markov foi construído usando o software TreeAge Pro 2016 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA). O modelo de Markov foi escolhido pois a acromegalia é uma doença crônica com estados recorrentes. A duração dos ciclos foi de um ano. Um esquema com os estados de transição pode ser visto na Figura 18.

FIGURA 18 – DIAGRAMA DE TRANSIÇÃO DE ESTADOS PARA O MODELO DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ACROMEGALIA.



FONTE: O autor (2019).

A razão de custo-utilidade de cada estratégia foi estimada com base nos custos diretos (medicamentos, administração de medicamentos, exames e consultas de monitoramento da doença, hospitalização, hospital-dia, medicamentos para comorbidades) e valores de utilidade, a fim de se obter o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality adjusted life years* - QALY).

O modelo foi executado probabilisticamente (simulações de Monte Carlo) com 100.000 iterações. Correção dentro do ciclo para associação ao estado foi utilizada. Uma taxa de desconto de 5% ao ano foi aplicada para ambos custos e efeitos. A probabilidade de morte por idade foi considerada de acordo com a

tábua de vida oficial brasileira, que estima o risco de morte até a idade de 79 anos<sup>259</sup>. Pacientes com acromegalia ativa têm uma razão de mortalidade padronizada (do inglês, *standardized mortality ratio* SMR) de aproximadamente 2,4 quando comparados à população geral<sup>5</sup>. Todos os custos são apresentados em reais (R\$), obtidos em março de 2019. Não existe um limiar de custo-efetividade definido no Brasil, mas para fins de reporte dos resultados, um limiar de três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* foi considerado (equivalente a um total de R\$ 91.645 em 2016, último valor oficial disponível)<sup>260</sup>.

A razão incremental de custo-efetividade (ICER) foi calculada para comparar as estratégias. O gráfico de custo-efetividade, a curva de aceitabilidade de custo-efetividade, a aceitabilidade de Monte Carlo no limiar de custo-efetividade e o gráfico de dispersão de custo-efetividade foram construídos.

## 2.4 CENÁRIO CASO BASE

No cenário caso base, foi considerado que os pacientes parariam de receber o tratamento medicamentoso se este não fosse eficaz. Os medicamentos estão disponíveis em doses baixa, intermediária e alta. A dose escolhida para a análise de caso base foi a intermediária. Um Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 17% foi aplicado sobre os custos dos medicamentos oriundos das listas oficiais de preços.

## 2.5 SUPOSIÇÕES DO MODELO

Algumas suposições foram consideradas para o modelo. Assumimos que não haveria descontinuação do tratamento devido à perda de eficácia. Portanto, após atingir o estado de doença controlada, os pacientes só poderiam permanecer nesse mesmo estado durante os ciclos seguintes ou morrer. Descontinuação devido a eventos adversos foi considerada apenas durante o primeiro ano, já que a interrupção por esse motivo é improvável de ocorrer após esse período. A probabilidade de descontinuação por evento adverso foi considerada igual para lanreotida e octreotida, pois ambos os fármacos possuem o mesmo mecanismo de ação<sup>66,261</sup>.

## 2.6 CUSTOS

Os custos dos medicamentos disponíveis no SUS (octreotide LAR e lanreotida autogel) foram retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS), a fim de se obter os preços reais praticados nas compras governamentais. Os medicamentos que não são oferecidos pelo SUS (pegvisomanto e pasireotida) tiveram seus preços recuperados da tabela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos), considerando o preço máximo de venda ao governo. A flutuação do preço dos medicamentos foi baseada em dados reais de compra de octreotida, pois esta é a única droga com várias aquisições. O desvio padrão dos custos de compras para octreotida é de cerca de 1%. Com base nesse dado, o valor de 1% foi extrapolado como desvio padrão para as outras drogas. Todos os custos podem ser encontrados na Tabela 8.

Os custos do monitoramento da doença, incluindo consultas e exames especializados, foram obtidos a partir do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Medicamentos do Sistema Único de Saúde). Este banco de dados mostra os custos reembolsados pelo governo para cada procedimento. Os custos de monitoramento da doença foram selecionados de acordo com as recomendações de diretrizes nacionais e internacionais sobre acromegalia, e foram considerados diferentes no primeiro e nos anos seguintes, pois no primeiro ano os pacientes precisam ser monitorados mais frequentemente para identificar falta de eficácia e aparecimento de eventos adversos. Esses preços não são mostrados com medida de dispersão porque são padronizados e fixos, não sendo alterados há anos. Os custos detalhados de cada procedimento podem ser encontrados na Tabela 9.

Outros custos associados à acromegalia, como medicamentos para comorbidades, custos com hospitalização e hospital-dia foram recuperados de um estudo de carga da doença<sup>262</sup>. Esse estudo foi escolhido pois foi considerado o mais completo em relação à avaliação de custos sobre comorbidades associadas à acromegalia, dividindo os pacientes em com doença controlada e com doença ativa. Como o estudo foi realizado na Itália há alguns anos, os valores foram corrigidos pela inflação italiana através do Índice de Preços ao Consumidor (IPC), que apresentou taxa acumulada de 28,09% de janeiro de 2003 a março de 2019, e convertidos para reais de acordo com a paridade de

poder de compra (PPC)<sup>263,264</sup>. Como o estudo primário não apresentou medida de dispersão, o valor do desvio padrão foi considerado igual ao da média<sup>146</sup>. Todos os custos empregados nas análises são mostrados na Tabela 8.

TABELA 8 – PARÂMETROS DO CENÁRIO CASO BASE.

Parâmetro	Valor	Distribuição	Referência
<i>Custos dos medicamentos</i>			
Lanreotida autogel 90 mg uma vez ao mês	R\$ 2.368,51 ( $\pm 23,69$ )	Gama	BPS, 2019
Octreotida LAR 20 mg uma vez ao mês	R\$ 3.833,85 ( $\pm 34,50$ )	Gama	BPS, 2019
Pasireotida 40 mg uma vez ao mês	R\$ 6.618,07 ( $\pm 66,18$ )	Gama	CMED, 2019
Pegvisomanto 15 mg todo dia	R\$ 303,80 ( $\pm 3,04$ )	Gama	CMED, 2019
Pegvisomanto 80 mg dose de ataque	R\$ 810,12 ( $\pm 8,10$ )	Gama	CMED, 2019
Administração do medicamento <sup>1</sup>	R\$ 7,56	NA	SIGTAP, 2018
<i>Custos de monitoramento</i>			
Lanreotida e octreotida – primeiro ano	R\$ 677,53	NA	SIGTAP, 2019
Lanreotida e octreotida – outros anos	R\$ 590,85	NA	SIGTAP, 2019
Pasireotida – primeiro ano	R\$ 799,73	NA	SIGTAP, 2019
Pasireotida – outros anos	R\$ 590,85	NA	SIGTAP, 2019
Pegvisomanto – primeiro ano	R\$ 732,97	NA	SIGTAP, 2019
Pegvisomanto – outros anos	R\$ 616,72	NA	SIGTAP, 2019
AS + pegvisomanto – primeiro ano	R\$ 773,81	NA	SIGTAP, 2019
AS + pegvisomanto – outros anos	R\$ 626,93	NA	SIGTAP, 2019
Nenhum tratamento	R\$ 590,85	NA	SIGTAP, 2019
<i>Outros custos</i>			
Hospitalização – doença ativa	R\$ 1.782,31 ( $\pm 1.782,31$ )	Gama	Didoni, 2004
Hospitalização – doença controlada	R\$ 2.012,88 ( $\pm 2.012,88$ )	Gama	Didoni, 2004
Hospital-dia – doença ativa	R\$ 2.045,83 ( $\pm 2.045,83$ )	Gama	Didoni, 2004
Hospital-dia – doença controlada	R\$ 1.928,71 ( $\pm 1.928,71$ )	Gama	Didoni, 2004
Medicamentos para comorbidades – doença ativa	R\$ 4.117,26 ( $\pm 4.117,26$ )	Gama	Didoni, 2004
Medicamentos para comorbidades – doença controlada	R\$ 3.304,77 ( $\pm 3.304,77$ )	Gama	Didoni, 2004
<i>Eficácia dos medicamentos</i>			
Lanreotida	OR 0,66 (0,05; 13,18) <sup>2</sup>	Lognormal	Leonart, 2018
Octreotida	OR 0,51 (0,05; 4,48) <sup>2</sup>	Lognormal	Leonart, 2018
Pasireotida	OR 1,00 (0,04; 24,65) <sup>2</sup>	Lognormal	Leonart, 2018
Pegvisomanto	56,0% (34,9%; 75,6%)	Beta	Trainer, 2009
Pegvisomanto + lanreotida	OR 1,35 (0,13; 17,87) <sup>3</sup>	Lognormal	Leonart, 2018
Pegvisomanto + octreotida	61,5% (40,6%; 79,8%)	Beta	Trainer, 2009
<i>Descontinuação por eventos adversos</i>			
AS de 1ª geração	3,2% (0,36%; 11,2%)	Beta	Ghigo, 2009
Pasireotida	6,2% (0,80%; 20,8%)	Beta	Gadelha, 2014
Pegvisomanto	8,2% (2,7%; 18,2%)	Beta	Ghigo, 2009
Pegvisomanto + AS	18,2% (5,2%; 40,2%)	Beta	Trainer, 2009
<i>Utilidade</i>			
Doença ativa	0,53 (0,48; 0,58)	Beta	Liu, 2018
Doença controlada	0,75 (0,69; 0,81)	Beta	Liu, 2018
<i>Mortalidade</i>			
Doença ativa	SMR 2,4 (1,91; 3,01)	Lognormal	Bolfi, 2018

Doença controlada	Tábua de vida	NA	IBGE, 2017
<i>Outros parâmetros</i>			
Idade inicial	45 anos	NA	Maione, 2019
Duração do ciclo	1 ano	NA	NA
Taxa de desconto	5% ao ano	NA	Brasil, 2014
Horizonte temporal	79 anos	NA	IBGE, 2017

---

FONTE: O autor (2019).

NOTAS: As medidas de dispersão são dadas como ( $\pm$  desvio padrão) ou intervalo de confiança/credibilidade 95%).

<sup>1</sup>não se aplica ao pegvisomanto, que é administrado pelos próprios pacientes.

<sup>2</sup>comparado a pegvisomanto.

<sup>3</sup>comparado a octreotida.

BPS, Banco de Preços em Saúde; CMED, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; NA, não aplicável; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Medicamentos do Sistema Único de Saúde; SMR; *standardized mortality ratio*; AS, análogos da somatostatina; OR, *odds ratio*.

TABELA 9 – CUSTOS DE MONITORAMENTO DETALHADOS.

Procedimento	Custo unitário (R\$)	Frequência recomendada	Referência
GH <sup>1</sup>	10,21	Trimestralmente no primeiro ano e depois anualmente	Diretriz brasileira
IGF-1	15,35	Trimestralmente no primeiro ano e depois anualmente	Diretriz brasileira
Bilirrubina <sup>2</sup>	2,01	Mensalmente nos primeiros 6 meses e depois a cada 6 meses	USA Endocrine Society
ALT <sup>2</sup>	2,01	Mensalmente nos primeiros 6 meses e depois a cada 6 meses	USA Endocrine Society
AST <sup>2</sup>	2,01	Mensalmente nos primeiros 6 meses e depois a cada 6 meses	USA Endocrine Society
Fosfatase alcalina <sup>2</sup>	2,01	Mensalmente nos primeiros 6 meses e depois a cada 6 meses	USA Endocrine Society
RM de sela túrcica	268,75	Anualmente	Diretriz brasileira
Glicemia	1,85	Anualmente. Para pasireotida, também monitorar semanalmente nos primeiros 3 meses	Melmed, 2013 e 2018
TSH	8,96	Anualmente	Melmed, 2013
Ecocardiograma	39,94	Anualmente	Melmed, 2013
Eletrocardiograma	5,15	Anualmente	Melmed, 2013
Polissonografia	170,00	Anualmente	Melmed, 2013
Ecodoppler	39,60	Anualmente	Melmed, 2013
Consulta com cardiologista	10,00	Anualmente <sup>3</sup>	Diretriz brasileira
Consulta com endocrinologista	10,00	Variável de acordo com a frequência de exames de monitoramento para cada medicamento. Octreotida e lanreotida: trimestralmente no primeiro ano e depois anualmente. Pasireotida: semanalmente nos primeiros 3 meses e depois anualmente. Pegvisomanto: mensalmente nos primeiros 6 meses e depois a cada 6 meses.	

FONTE: O autor (2019).

NOTAS: Todos os preços foram recuperados da base SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Medicamentos do Sistema Único de Saúde), 2019.

<sup>1</sup>não aplicável ao tratamento com pegvisomanto.

<sup>2</sup>somente aplicável ao tratamento com pegvisomanto.

<sup>3</sup>para consultas semestrais e anuais, consulta inicial e consulta de retorno foram consideradas.

ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GH, hormônio do crescimento; IGF-1, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; RM, ressonância magnética; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

## 2.7 EFICÁCIA

A eficácia dos medicamentos foi obtida da revisão sistemática apresentada no capítulo I<sup>197</sup> e de um ensaio clínico, que apresentou resultados da associação pegvisomanto + AS<sup>265</sup>. Em ambas publicações, eficácia foi



definida como obtenção de níveis normais de IGF-1 para sexo e idade. Dois valores de utilidade foram considerados, um para o estado “doença controlada” e outro para o estado “doença ativa”, com base no questionário EQ-5D-3L<sup>6</sup>. A probabilidade de interrupção do medicamento devido a eventos adversos foi recuperada de ensaios clínicos<sup>66,174,265</sup>. Todos os parâmetros são mostrados na Tabela 8.

## 2.8 ANÁLISES DE CENÁRIOS

Cenários alternativos com 50.000 iterações cada foram conduzidos considerando-se: doses baixas e altas das drogas, taxa de desconto de 1,5% ao ano e nenhuma taxa de desconto, ICMS de 0%, e tratamento medicamentoso continuado mesmo se o controle da doença não fosse alcançado. Os custos com medicamentos usados nas análises de sensibilidade podem ser encontrados no Apêndice IV.

## 2.9 ANÁLISE DE VALOR DA INFORMAÇÃO

A análise de valor da informação (do inglês, *value of information* – VOI) foi realizada usando o aplicativo SAVI (*Sheffield Accelerated Value of Information*) v. 2.1.2. SAVI é um aplicativo *on-line* que calcula o valor esperado da informação perfeita (do inglês, *expected value of perfect information* - EVPI) e o valor esperado da informação perfeita parcial (do inglês, *expected value of partial perfect information* - EVPPI) com base em resultados das análises probabilísticas através de um método baseado em regressão não paramétrica<sup>266</sup>. A análise EVPI individual estima a perda de oportunidade de não se escolher a opção de tratamento ideal para cada paciente – o que só seria possível com informações perfeitas – e descreve esta perda em valores monetários. O EVPI populacional considera o número de pacientes com a doença na população, e indica o custo máximo que deve ser gasto com pesquisas adicionais para se eliminar toda a incerteza da análise<sup>162</sup>. Depois de avaliar o EVPI, uma análise de EVPPI pode ser realizada para se estimar a sensibilidade da decisão sobre a incerteza de cada parâmetro individualmente e, portanto, informar onde pesquisas futuras devem ser focadas<sup>266</sup>. Para a análise populacional, uma

população de 833 pacientes com acromegalia no Brasil foi considerada, com base na prevalência da doença, falha cirúrgica e população total brasileira, como mostrado na Tabela 10.

TABELA 10 – DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO PARA A ANÁLISE DE VALOR DA INFORMAÇÃO.

Parâmetro	Valor	Referência
População brasileira	208.494.900	IBGE, 2018
Prevalência da acromegalia	0,0014%	Day, 2016
População com acromegalia no Brasil	2.919	Calculado
Proporção de pacientes que recebem tratamento cirúrgico	80,4%	Maione, 2019
População que recebe tratamento cirúrgico	2.347	Calculado
Proporção de macroadenoma	75%	Maione, 2019
Proporção de microadenoma	25%	Maione, 2019
População com macroadenoma tratada cirurgicamente	1.760	Calculado
População com microadenoma tratada cirurgicamente	587	Calculado
Taxa de cura cirúrgica para macroadenoma	59%	Buchfelder, 2017
Taxa de cura cirúrgica para microadenoma	81%	Buchfelder, 2017
População com macroadenoma curada após cirurgia	1.038	Calculado
População com microadenoma curada após cirurgia	475	Calculado
Pacientes não curados com cirurgia e elegíveis a tratamento medicamentoso	833	Calculado

FONTE: O autor (2019).

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 CENÁRIO CASO BASE

Onze estratégias foram comparadas. A alternativa com menor benefício clínico foi a opção ausência de tratamento, com QALY de 7,07, seguida por octreotida LAR (8,74) e por lanreotida autogel (8,93). As estratégias com maiores QALY foram lanreotida autogel e lanreotida autogel + pegivisomanto como segunda-linha (10,05), seguida por lanreotida autogel e lanreotida autogel + pasireotida como segunda-linha (9,99). A estratégia mais barata foi ausência de tratamento, com um custo médio de R\$ 117.698, seguida por lanreotida autogel (R\$ 326.276) e por octreotida LAR (R\$ 423.707). As opções mais caras foram octreotida e octreotida + pegvisomanto como segunda-linha (R\$ 1.120.628) e

apenas pegvisomanto (R\$ 1.023.381). Os resultados para todas as estratégias podem ser visualizados na Tabela 11.

TABELA 11 – RESULTADOS DA ANÁLISE CASO BASE PARA TODAS AS ESTRATÉGIAS.

<b>Estratégia</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>2,5%</b>	<b>97,5%</b>
Nenhum tratamento – custo (R\$)	117.698	77.838	100.084	20.989	314.154
Nenhum tratamento – QALY	7,07	2,81	7,13	1,76	12,10
OCT- custo (R\$)	423.707	159.290	413.172	156.091	737.311
OCT - QALY	8,74	2,41	8,89	3,78	12,91
LAN – custo (R\$)	326.276	120.796	325.040	114.103	561.376
LAN – QALY	8,93	2,50	9,09	3,76	13,23
PEG – custo (R\$)	1.023.381	153.883	1.023.430	723.060	1.323.258
PEG – QALY	9,18	2,07	9,31	4,87	12,79
PAS – custo (R\$)	759.654	309.427	778.989	212.867	1.258.434
PAS – QALY	9,16	2,52	9,35	3,89	13,43
OCT + PEG segunda-linha– custo (R\$)	917.874	103.251	909.480	738.194	1.140.028
OCT + PEG segunda-linha– QALY	9,89	2,26	10,11	5,02	13,59
LAN + PEG segunda-linha– custo (R\$)	734.765	125.989	722.030	529.413	1.009.810
LAN + PEG segunda-linha– QALY	9,88	2,32	10,08	4,95	13,71
OCT + OCT com PEG segunda-linha – custo (R\$)	1.120.628	179.565	828.858	1.102.082	1.512.434
OCT + OCT com PEG segunda-linha – QALY	9,89	2,24	10,12	5,03	13,55
LAN + LAN com PEG segunda-linha – custo (R\$)	918.592	290.560	490.877	871.854	1.554.835
LAN + LAN com PEG segunda-linha– QALY	10,05	2,38	10,31	4,91	13,84
OCT + segunda-linha PAS – custo (R\$)	775.874	191.586	381.016	789.054	1.121.125
OCT + segunda-linha PAS – QALY	9,88	2,41	10,12	4,72	13,78
LAN + segunda-linha PAS – custo (R\$)	649.986	186.628	627.870	325.033	1.048.823
LAN + segunda-linha PAS – QALY	9,99	2,46	10,23	4,72	13,93

FONTE: O autor (2019).

NOTAS: LAN, lanreotida autogel; OCT, octreotida LAR; PAS, pasireotida; PEG, pegvisomanto; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

Apenas quatro estratégias não foram dominadas. Para esses casos, ICERs foram calculados e são mostrados na Tabela 12. Na Figura 19 é mostrado o gráfico de custo-efetividade. As estratégias que não estão conectadas pela linha são dominadas.

TABELA 12 – RESULTADOS DO CENÁRIO CASO BASE.

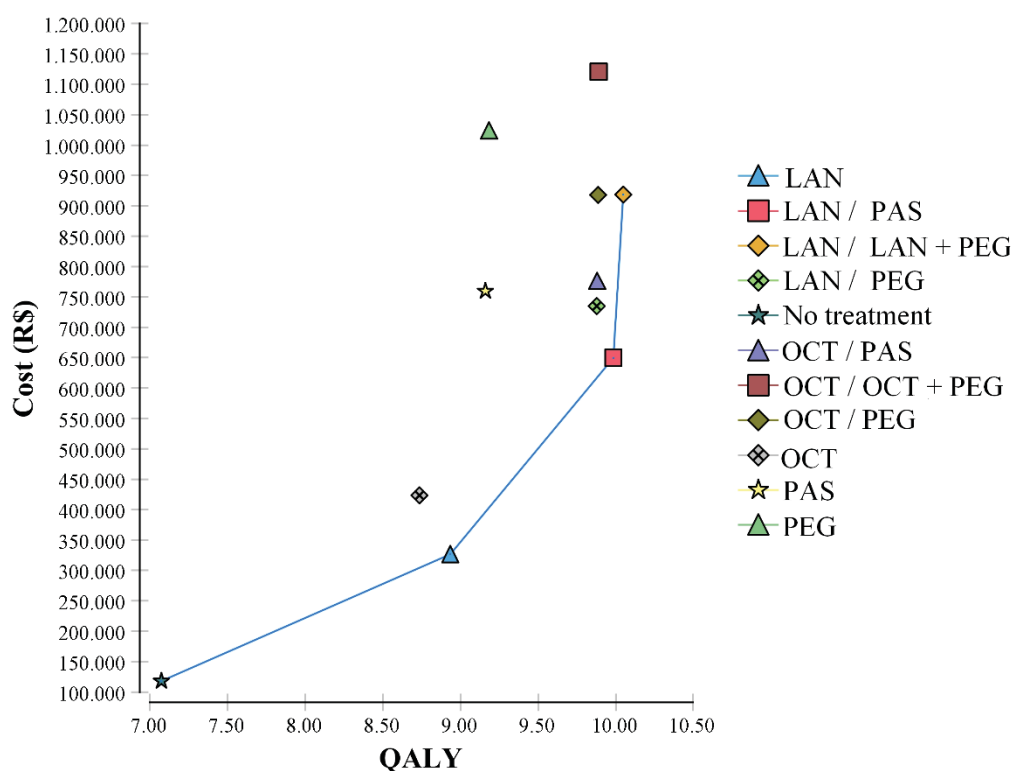
Estratégia	Custo	Custo incremental	QALY	QALY incremental	ICER
Nenhum tratamento	117.698		7,07		
LAN	326.276	208.578	8,93	1,86	112.036
LAN + PAS segunda-linha	649.986	323.709	9,99	1,05	308.136
LAN + LAN e PEG segunda-linha	918.592	268.606	10,05	0,06	4.272.975

FONTE: O autor (2019).

NOTAS: Todos os custos são dados em reais (R\$).

ICER, razão de custo-efetividade incremental; LAN, lanreotida autogel; PAS, pasireotida; PEG, pegvisomanto; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

FIGURA 19 – GRÁFICO DE CUSTO-EFETIVIDADE DOS RESULTADOS DO CENÁRIO CASO BASE.

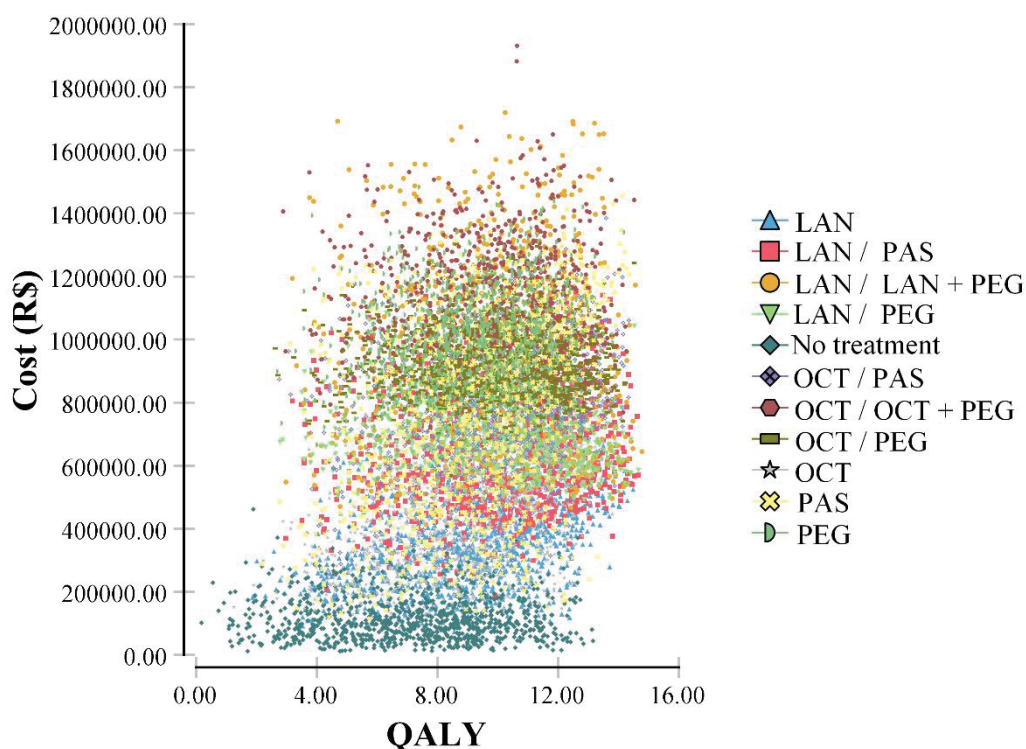


FONTE: O autor (2019).

NOTAS: LAN, lanreotida autogel; OCT, octreotida LAR; PAS, pasireotida; PEG, pegvisomanto; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade. A barra separa os tratamentos de primeira e segunda linha, e o sinal de mais (+) representa os medicamentos que são recebidos em combinação.

O gráfico de dispersão de custo-efetividade pode ser visualizado na Figura 20.

FIGURA 20 – GRÁFICO DE DISPERSÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE.

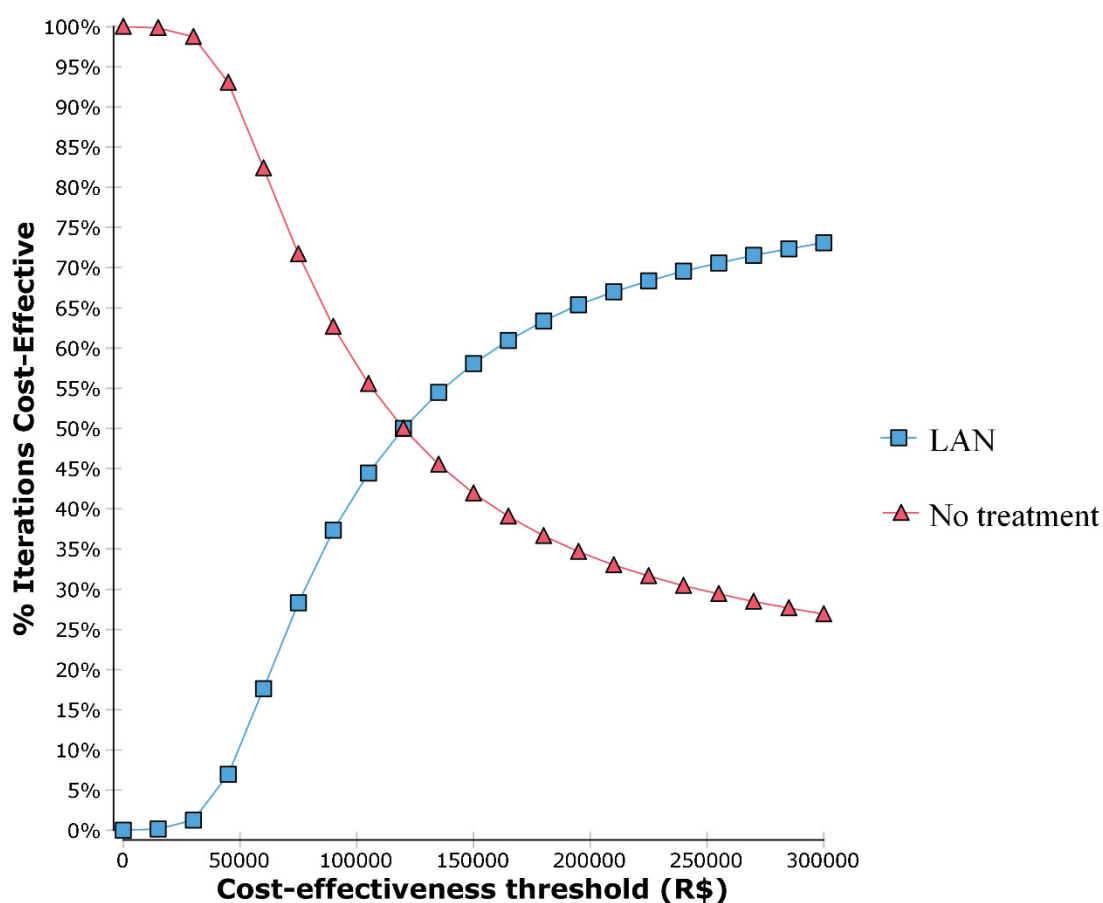


FONTE: O autor (2019).

NOTAS: LAN, lanreotida autogel; OCT, octreotida LAR; PAS, pasireotida; PEG, pegvisomanto; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade. A barra separa os tratamentos de primeira e segunda linha, e o sinal de mais (+) representa os medicamentos que são recebidos em combinação.

A única estratégia que apresenta potencial para ser considerada custo-efetiva é lanreotida autogel (ICER comparado com ausência de tratamento de R\$ 112.138 por QALY). A probabilidade de essa ser a estratégia mais custo-efetiva comparada com ausência de tratamento é mostrada na Figura 21 para diferentes limiares de custo-efetividade. Quando considerado três vezes o PIB *per capita* (R\$ 91.645) como limiar, lanreotida autogel é a estratégia mais custo-efetiva 38,19% das vezes comparada com ausência de tratamento.

FIGURA 21 – CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.



FONTE: O autor (2019).  
 NOTAS: LAN, lanreotida autogel.

### 3.2 ANÁLISES DE CENÁRIOS

Todas as análises de cenário mostraram a mesma ordem de custo-efetividade do que o cenário caso base (Tabela 13). Quando uma taxa de desconto de 1,5% ao ano foi aplicada, o ICER de lanreotida autogel comparado a nenhum tratamento foi reduzido de R\$ 112.036/QALY (caso base) para R\$ 100.713/QALY, e quando a taxa de desconto foi igual a 0%, o valor foi reduzido para R\$ 98.506/QALY. A variação da dose dos medicamentos teve baixo impacto nos resultados (ICER de R\$ 111.495/QALY para lanreotida comparado a nenhum tratamento para baixas doses e de R\$ 111.742/QALY para altas doses). O menor ICER foi obtido quando se considerou 0% de ICMS (ICER de R\$ 93.377/QALY para lanreotida comparado a nenhum tratamento) e o maior

ICER foi observado quando se considerou que o tratamento não seria interrompido mesmo que a eficácia bioquímica não fosse alcançada (ICER de R\$ 207.539/QALY para lanreotida em comparação com nenhum tratamento). Todos os cenários apresentaram ICERs superiores a 3 vezes o PIB brasileiro *per capita*.

TABELA 13 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CENÁRIOS.

Estratégia	Custo	Custo incremental	QALY	QALY incremental	ICER
<b>Taxa de desconto de 1,5%</b>					
Nenhum tratamento	174.809		10,43		
LAN	493.890	319.081	13,60	3,17	100.713
LAN + segunda-linha PAS	996.244	502.354	15,41	1,81	278.156
LAN + segunda-linha LAN com PEG	1.414.441	418.197	15,51	0,10	4.199.120
<b>Taxa de desconto de 0%</b>					
Nenhum tratamento	212.032		12,82		
LAN	611.231	399.199	16,87	4,05	98.506
LAN + segunda-linha PAS	1.242.610	631.379	19,22	2,35	268.961
LAN + segunda-linha LAN com PEG	1.764.252	521.641	19,33	0,11	4.560.527
<b>Doses baixas</b>					
Nenhum tratamento	117.726		7,09		
LAN	326.812	209.085	8,96	1,88	111.495
LAN + segunda-linha PAS	487.928	161.116	10,00	1,04	154.348
LAN + segunda-linha LAN com PEG	758.958	271.029	10,06	0,06	4.926.703
<b>Doses altas</b>					
Nenhum tratamento	117.081		7,07		
LAN	326.415	209.334	8,95	1,87	111.742
LAN + segunda-linha PAS	799.977	473.562	9,99	1,04	453.221
LAN + segunda-linha LAN com PEG	1.074.054	274.076	10,05	0,06	4.969.049
<b>ICMS 0%</b>					
Nenhum tratamento	117.680		7,10		
LAN	290.459	172.779	8,95	1,85	93.377
LAN + segunda-linha PAS	552.401	261.941	10,00	1,05	249.149
LAN + segunda-linha LAN com PEG	780.617	228.216	10,05	0,05	4.828.717
<b>Tratamento sem interrupção mesmo sem eficácia</b>					
Nenhum tratamento	117.404		7,06		
LAN	507.340	389.936	8,94	1,88	207.539
LAN + segunda-linha PAS	867.638	360.298	9,99	1,05	343.436
LAN + segunda-linha LAN com PEG	1.171.576	303.937	10,05	0,06	5.464.057

FONTE: O autor (2019).

NOTAS: Todos os custos são dados em reais.

LAN, lanreotida autogel; OCT, octreotida LAR; PAS, pasireotida; PEG, pegvisomanto; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

### 3.3 ANÁLISE DE VALOR DA INFORMAÇÃO

O EVPI por pessoa foi estimado em R\$ 51.900, o que equivale a 0,57 QALY por pessoa. O EVPI populacional foi estimado em R\$ 43.230.000 por ano. Este é o valor esperado da incerteza em torno do modelo, e o valor máximo que pesquisas científicas futuras devem custar para se reduzir toda a incerteza de decisão. Ao considerar outros horizontes temporais de relevância para a decisão, o EVPI é ainda maior (Tabela 14). Gráficos com EVPI para diferentes limiares de custo-efetividade podem ser encontrados em Apêndice V.

TABELA 14 – VALOR ESPERADO PARA SE REMOVER TODA A INCERTEZA DE DECISÃO.

	<b>EVPI (R\$)</b>	<b>EVPI (QALY)</b>
Por pessoa	51.900	0,57
População – 1 ano	43.230.000	471
População – 10 anos	432.300.000	4.718
População – 20 anos	864.700.000	9.435

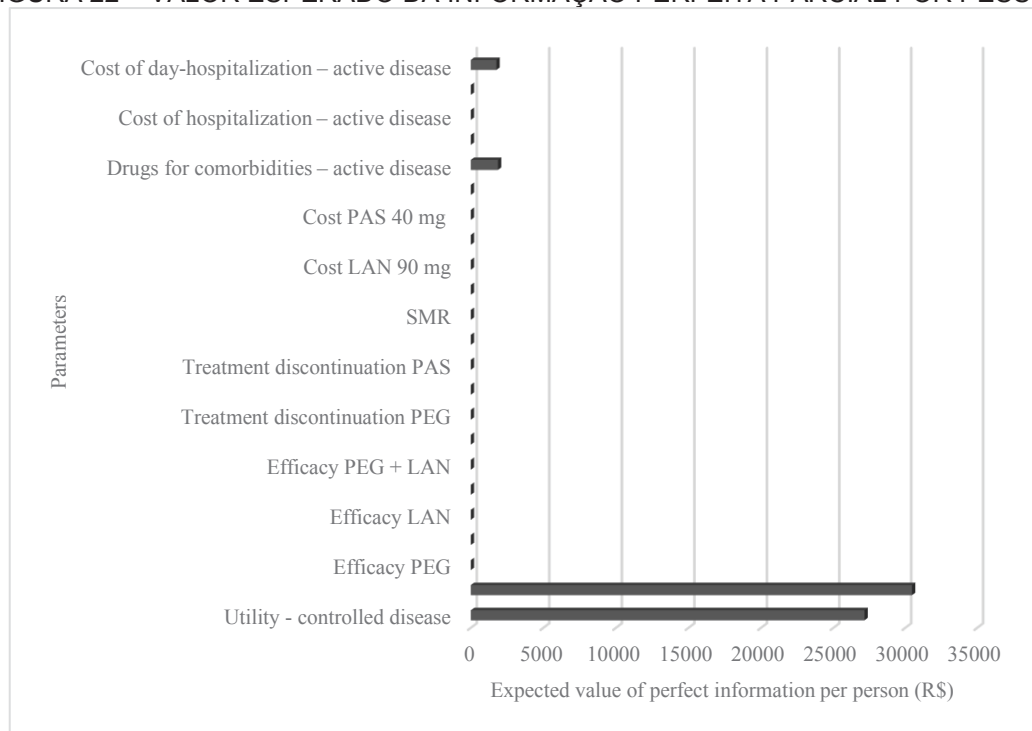
FONTE: O autor (2019).

NOTAS: EVPI, valor esperado da informação perfeita; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

Como pode ser visto na Figura 22, os parâmetros individuais cuja incerteza mais afeta a decisão são, claramente, a utilidade da doença ativa e da doença controlada (R\$ 30.466 e R\$ 27.163 por pessoa, respectivamente). Isso significa que pesquisas futuras para reduzir a incerteza da decisão devem ser direcionadas para estudos de qualidade de vida.



FIGURA 22 – VALOR ESPERADO DA INFORMAÇÃO PERFEITA PARCIAL POR PESSOA.



FONTE: O autor (2019).

NOTAS: LAN, lanreotida; OCT, octreotida; PAS, pasireotida; PEG, pegvisomanto; ASS, análogos da somatostatina; SMR, *standardized mortality ratio*.

## 4 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo de custo-utilidade a comparar simultaneamente medicamentos de primeira e segunda linha após uma cirurgia malsucedida em pacientes com acromegalia, e o primeiro a apresentar uma análise de valor da informação<sup>255</sup>.

No Brasil, não há um limiar de custo-efetividade definido<sup>267</sup>. Portanto, o valor de três vezes o PIB *per capita* foi adotado como referência para as análises; no entanto, este valor não deve ser considerado como absoluto. Considerando este limiar, nenhuma das estratégias medicamentosas se apresentou custo-efetiva, nem na análise caso base nem nas análises de cenários. A única estratégia que mostrou potencial para ser considerada custo-efetiva foi lanreotida autogel sem nenhuma segunda linha de tratamento em caso de falha, cujo ICER foi estimado em R\$ 112.036 por QALY comparado a nenhum tratamento, valor não muito distante do limiar de custo-efetividade teórico considerado (R\$ 91.645/QALY). Considerando este limiar teórico, lanreotida autogel apresentou uma chance de 38,19% de ser custo-efetivo em comparação

com ausência de tratamento. De acordo com um artigo de revisão sobre as decisões de incorporação de medicamentos do NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*, órgão de ATS do Reino Unido), fármacos com 40% de probabilidade de serem custo-efetivos em análises probabilísticas são normalmente incorporados ao sistema de saúde<sup>268</sup>. Levando em conta que a análise foi realizada em um país diferente, e que a acromegalia é uma doença rara, o que pode potencialmente aumentar o limiar de custo-efetividade<sup>269</sup>, lanreotida não deve ser descartado como uma opção de tratamento. Todas as outras drogas mostraram ICERs muito elevados. Portanto, com base nos resultados de nossas análises, não há tratamento farmacológico de segunda linha com boa relação de custo-efetividade para a acromegalia, e somente o lanreotida autogel deve ser considerado como opção farmacológica de primeira linha após o insucesso da cirurgia no Brasil.

Atualmente, o SUS oferece tanto octreotida LAR quanto lanreotida autogel como opções para o tratamento da acromegalia<sup>9</sup>. Entretanto, na presente análise octreotida se mostrou como estratégia dominada. Em vista disso, sugere-se reavaliar a oferta deste medicamento para acromegalia pelo SUS, focando o financiamento em lanreotida autogel. Octreotida e lanreotida são ambos análogos da somatostatina de primeira geração, e têm o mesmo mecanismo de ação<sup>270</sup>. Assim, se um paciente não obtiver controle da doença com um desses medicamentos, não é recomendado que se mude para o outro. Uma razão possível para a prescrição de octreotida LAR para pacientes com acromegalia como primeira opção de tratamento, apesar de seu custo mais elevado do que a lanreotida, é que octreotida foi o primeiro AS desenvolvido, assim os médicos podem estar mais familiarizados com seu uso<sup>271</sup>.

Análises anteriores de custo-efetividade foram realizadas com a perspectiva do SUS<sup>233,236,240</sup>. No entanto, estas apresentaram algumas limitações, como horizonte temporal curto (dois anos), comparação de octreotida LAR com uma formulação de lanreotida que não é mais utilizada (*sustained release*)<sup>233</sup>, e comparação de um medicamento de segunda linha ao retratamento com um medicamento de primeira linha, sem considerar a opção de nenhum tratamento<sup>236,240</sup>. Além disso, todos os três estudos foram patrocinados por indústrias farmacêuticas. Apenas um estudo realizou análise

de custo-utilidade<sup>236</sup>; no entanto, como foi publicado como resumo de congresso, uma análise mais profunda não pode ser realizada.

A análise de valor da informação permitiu a estimativa da incerteza relacionada aos parâmetros utilizados no modelo. Através da análise de EVPI, é possível avaliar quanto dinheiro é perdido se a decisão for tomada em um ambiente com alta incerteza. Dessa forma, o EVPI populacional mostra quanto deve ser gasto em pesquisas futuras para que toda a incerteza seja eliminada. Os resultados mostraram que um valor máximo por ano de R\$ 43.230.000 em pesquisa pode ser considerado. Portanto, é seguro afirmar que a condução de novos estudos clínicos é essencial para eliminar a incerteza em torno dos parâmetros relativos à acromegalia antes que conclusões definitivas sobre custo-efetividade sejam tomadas.

O EVPPI ajuda a identificar quais parâmetros apresentam incerteza que pode afetar significativamente a decisão. Os resultados de EVPPI mostraram que quase toda a incerteza está relacionada aos valores de qualidade de vida (utilidade). Sendo assim, pesquisas futuras devem se concentrar em obter valores de utilidade para pacientes com acromegalia. No presente modelo, foram utilizados dados de qualidade de vida do estudo de Liu et al., 2018<sup>6</sup>, que empregou o questionário EQ-5D-3L para derivar valores de utilidade para pacientes com mais e com menos de quatro sintomas. Estudos de custo-utilidade anteriores<sup>78,272</sup> utilizaram dados de utilidade de Rowles et al., 2005<sup>273</sup>. No entanto, no referido estudo, um valor único de utilidade foi obtido para pacientes com acromegalia, independentemente do controle da doença, e este valor foi comparado com a utilidade da população geral, derivada de outro estudo não relacionado<sup>274</sup>. Não obstante, os artigos citados que se basearam no estudo de Rowles consideraram o primeiro valor como aquele para pacientes com doença ativa e o segundo (população geral) como valor de utilidade para pacientes com doença controlada, o que é inadequado, especialmente considerando que a acromegalia deixa sequelas irreversíveis<sup>29</sup>. Portanto, considerando as limitações dos estudos anteriores e o importante papel que os valores de utilidade desempenham na análise de decisão, as próximas pesquisas clínicas sobre a acromegalia devem focar em obter dados de qualidade de vida.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Doses fixas das drogas foram consideradas ao longo do tratamento; porém, na prática clínica, os

pacientes geralmente recebem uma abordagem titulada. Para superar esse problema, foram exploradas outras doses nas análises de sensibilidade. Custos de eventos adversos não foram considerados, pois os eventos geralmente são leves e resolvidos com a descontinuação do tratamento.

Os resultados de custo-efetividade do presente estudo são específicos para o Brasil, uma vez que custos brasileiros foram considerados. Entretanto, a estrutura do modelo e os resultados da análise de valor da informação podem ser aplicados a qualquer país, pois os dados sobre eficácia dos medicamentos e qualidade de vida foram extraídos da literatura internacional, e porque a análise de EVPPI mostrou que quase toda incerteza está relacionada aos valores de utilidade. Até que uma estimativa mais adequada sobre valores de utilidade para acromegalia seja obtida, todas as análises de custo-utilidade conduzidas em qualquer país e sob qualquer perspectiva levarão a uma incerteza considerável que comprometerá as conclusões sobre qual tratamento medicamentoso deve ser adotado para acromegalia após falha cirúrgica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A meta-análise de ensaios clínicos randomizados apontou que pegvisomanto e pasireotida são os medicamentos mais eficazes para o tratamento da acromegalia. Já a meta-análise de estudos observacionais sobre pegvisomanto indicou que essa droga apresenta taxas de controle moderadas para a doença (cerca de 60%), e, apesar de não tão alto como o mostrado por estudos intervencionais (taxas >80%), o controle é homogêneo ao longo do tempo. Além disso, a terapia com pegvisomanto parece ser segura. Porém, mesmo com estes resultados positivos, a análise de custo-efetividade mostrou que a única estratégia que pode ser considerada potencialmente custo-efetiva sob a perspectiva do SUS para o tratamento de acromegalia após falha cirúrgica é lanreotida autogel, e que nenhuma estratégia medicamentosa de segunda linha é custo-efetiva. Dessa forma, para que haja espaço para que medicamentos mais eficazes como pasireotida e pegvisomanto sejam ofertados pelo SUS, seus preços devem ser reduzidos.

É importante mencionar que as análises apresentam incertezas, sendo que o principal parâmetro que pode interferir na análise de decisão é a qualidade de vida dos pacientes com doença controlada e com doença ativa. Dessa forma, estudos futuros sobre acromegalia devem focar nesse tema, a fim de possibilitar uma tomada de decisão confiável sobre o melhor tratamento medicamentoso para os pacientes que garanta o equilíbrio financeiro do SUS.

## REFERÊNCIAS

1. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2016.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(11):3189-3202.
3. Melmed S, Bonert VS, Vilar L, Mercado M. Diagnóstico e Tratamento da Acromegalia. In: Vilar L, ed. *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009:61-86.
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine reviews*. 2004;25(1):102-152.
5. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2018;179(1):59-71.
6. Liu S, Adelman DT, Xu Y, et al. Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. *J Investig Med*. 2018;66(3):653-660.
7. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):3933-3951.
8. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, et al. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2011;55(9):725-726.
9. Brazil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia - Ministry of Health. 2019.
10. Rascati KL. *Introdução à Farmacoeconomia*. Artmed; 2010.
11. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2 ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 1997.
12. Brazil. Methodological guideline: economic evaluation of health technologies - Ministry of Health. 2014.
13. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20(1):22-32.
14. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):76-83.
15. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications, and long-term prognosis: A nationwide cohort study. *European journal of endocrinology*. 2016.
16. Lopez Gavilanez E, Guerrero Franco K, Solorzano Zambrano N, et al. Epidemiology of acromegaly in Ecuador. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2016.
17. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-267.
18. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9.

19. Stormann S, Schopohl J. Perspectives on investigational drugs for acromegaly. *Expert opinion on investigational drugs*. 2016;25(4):381-384.
20. Gunawardane K, Krarup Hansen T, Sandahl Christiansen J, Lunde Jorgensen JO. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
21. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019.
22. Syro LV, Rotondo F, Serna CA, Ortiz LD, Kovacs K. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH cell hyperplasia of the pituitary. *Pituitary*. 2017;20(1):84-92.
23. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocrine reviews*. 1998;19(6):798-827.
24. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:197-219.
25. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294-302.
26. Frohman LA, Eguchi K. Familial acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14 Suppl A:S90-96.
27. Gadelha MR, Frohman LA. Pathogenesis of familial acromegaly. *Front Horm Res*. 2010;38:121-126.
28. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(6):1955-1969.
29. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:17.
30. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):555-574.
31. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243-248.
32. Vilar L, Valenzuela A, Ribeiro-Oliveira A, Jr., Gomez Giraldo CM, Pantoja D, Bronstein MD. Multiple facets in the control of acromegaly. *Pituitary*. 2014;17 Suppl 1:S11-17.
33. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(7):2929-2934.
34. Fedrizzi D, Czepielewski MA. [Cardiovascular disturbances in acromegaly]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2008;52(9):1416-1429.
35. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1):46-62.
36. Giustina A, Barkan A, Beckers A, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019.
37. Donnelly PM, Grunstein RR, Peat JK, Woolcock AJ, Bye PT. Large lungs and growth hormone: an increased alveolar number? *Eur Respir J*. 1995;8(6):938-947.



38. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2016;27(7):470-483.
39. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 2014;17(1):81-89.
40. Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocrine connections*. 2014;3(2):93-98.
41. Espinosa-de-los-Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary*. 2011;14(3):231-235.
42. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *European journal of endocrinology*. 2011;164(6):877-884.
43. Killinger Z, Payer J, Lazurova I, et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(4):713-720.
44. Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):86-95.
45. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3141-3148.
46. Bernabeu I, Aller J, Alvarez-Escola C, et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):297-305.
47. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):57-61.
48. Verrua E, Ferrante E, Filopanti M, et al. Reevaluation of Acromegalic Patients in Long-Term Remission according to Newly Proposed Consensus Criteria for Control of Disease. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:581594.
49. Broder MS, Chang E, Ludlam WH, Neary MP, Carmichael JD. Patterns of pharmacologic treatment in US patients with acromegaly. *Current medical research and opinion*. 2016;32(5):799-805.
50. Losa M, Bollerslev J. Pros and cons in endocrine practice: pre-surgical treatment with somatostatin analogues in acromegaly. *Endocrine*. 2016;52(3):451-457.
51. Buchfelder M, Schlaffer S. Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):677-692.
52. Buchfelder M, Kreutzer J. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2008;11(4):375-384.
53. Couldwell WT. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2004;69(1-3):237-256.
54. Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocrine connections*. 2015;4(4):R59-67.



55. Knappe UJ, Moskopp D, Gerlach R, Conrad J, Flitsch J, Honegger JB. Consensus on Postoperative Recommendations After Transsphenoidal Surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(1):29-36.
56. Joshi SM, Cudlip S. Transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2008;11(4):353-360.
57. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561.
58. Wildemberg LE, Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2016;17(4):579-588.
59. Taboada GF, Luque RM, Bastos W, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. *European journal of endocrinology*. 2007;156(1):65-74.
60. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Flesteriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocrine reviews*. 2019;40(1):268-332.
61. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):228-252.
62. Cuevas-Ramos D, Flesteriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:227-239.
63. Carmichael JD, Bonert VS, Nuno M, Ly D, Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(5):1825-1833.
64. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):791-799.
65. Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*. 2010;13(1):18-28.
66. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(11):875-884.
67. Breitschaft A, Hu K, Hermosillo Resendiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):458-465.
68. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: results from a mechanistic study in healthy volunteers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(8):3446-3453.
69. Novartis. Signifor® LP (pamoato de pasireotida). Bula de remédio.
70. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):121-128.
71. Kasuki L, Vieira Neto L, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. *Endocrine*. 2014;46(2):220-225.

72. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(6):577-589.
73. Neggers SJ, Muhammad A, van der Lely AJ. Pegvisomant Treatment in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):59-65.
74. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *The New England journal of medicine*. 2000;342(16):1171-1177.
75. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001;358(9295):1754-1759.
76. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, van der Lely AJ. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015;21(3):264-274.
77. Ragonese M, Grotoli S, Maffei P, et al. How to improve effectiveness of pegvisomant treatment in acromegalic patients. *Journal of endocrinological investigation*. 2017.
78. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC endocrine disorders*. 2009;9:20.
79. Pfizer. Somavert. Bula de remédio.
80. Galoiu S, Poiana C. Current therapies and mortality in acromegaly. *J Med Life*. 2015;8(4):411-415.
81. Hannon MJ, Barkan AL, Drake WM. The Role of Radiotherapy in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):42-49.
82. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol*. 1997;21(1):3-5.
83. Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, et al. *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed; 2010.
84. Capucho HC, Salomon FCR, Vidal AT, Louly PG, Santos VCC, Petramale CA. Incorporação de tecnologias em saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. *Boletim do Instituto de Saúde*. 2012;13(3):8.
85. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016;21(4):125-127.
86. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017;390(10092):415-423.
87. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal*. 2011;343:d5928.
88. Green S. Systematic reviews and meta-analysis. *Singapore Med J*. 2005;46(6):270-273; quiz 274.
89. Manchikanti L. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. *Pain Physician*. 2008;11(2):161-186.
90. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):1006-1012.

91. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med*. 2003;96(3):118-121.
92. Crowther M, Lim W, Crowther MA. Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood*. 2010;116(17):3140-3146.
93. Atkinson KM, Koenka AC, Sanchez CE, Moshontz H, Cooper H. Reporting standards for literature searches and report inclusion criteria: making research syntheses more transparent and easy to replicate. *Research synthesis methods*. 2015;6(1):87-95.
94. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008;22(2):338-342.
95. Wells GS, B; O'Connell,D; Peterson, J; Welch , V; Losos, M; Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Accessed 04/13/2018.
96. Page MJ, Shamseer L, Tricco AC. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst Rev*. 2018;7(1):32.
97. Higgins JPT, GS. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 5.1.0. *The Cochrane Collaboration*. 2011.
98. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*. 2009;339:b2700.
99. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Chichester, U.K.: John Wiley & Sons; 2009.
100. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature*. 2018;555(7695):175-182.
101. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*. 2018;33(2):277-283.
102. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *Bmj*. 1997;315(7121):1533-1537.
103. Reade MC, Delaney A, Bailey MJ, Angus DC. Bench-to-bedside review: avoiding pitfalls in critical care meta-analysis--funnel plots, risk estimates, types of heterogeneity, baseline risk and the ecologic fallacy. *Crit Care*. 2008;12(4):220.
104. Simpson EH. The Interpretation of Interaction in Contingency Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1951;13(2):4.
105. Kiran A, Crespillo AP, Rahimi K. Graphics and Statistics for Cardiology: Data visualisation for meta-analysis. *Heart*. 2017;103(1):19-23.
106. Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2001;20(6):825-840.
107. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008;11(5):956-964.
108. Sutton AJ, Abrams KR, D.R. J, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. London: Wiley; 2000.
109. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7(3):177-188.

110. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials*. 2015;45(Pt A):139-145.
111. Baker WL, White CM, Cappelleri JC, et al. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int J Clin Pract*. 2009;63(10):1426-1434.
112. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-560.
113. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Statistical heterogeneity in systematic reviews of clinical trials: a critical appraisal of guidelines and practice. *J Health Serv Res Policy*. 2002;7(1):51-61.
114. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22(4):719-748.
115. Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. *Biometrics*. 1985;41(1):55-68.
116. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27(5):335-371.
117. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen JP, Sutton AJ. *Network Meta-Analysis for Decision-Making*. Hoboken, NJ: Wiley; 2018.
118. Efthimiou O, Debray TP, van Valkenhoef G, et al. GetReal in network meta-analysis: a review of the methodology. *Research synthesis methods*. 2016;7(3):236-263.
119. Tonin FSR, I; Mendes, E. M.; Pontarolo, R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(1):1-11.
120. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(3):279-301.
121. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-691.
122. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Research synthesis methods*. 2012;3(2):80-97.
123. Catala-Lopez F, Tobias A, Cameron C, Moher D, Hutton B. Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction. *Rheumatol Int*. 2014;34(11):1489-1496.
124. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(4):417-428.
125. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2013;159(2):130-137.
126. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in medicine*. 2004;23(20):3105-3124.



127. Shim SR, Kim SJ, Lee J, Rucker G. Network meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiology and health*. 2019;41:e2019013.
128. Aickin M. Bayes without priors. *Journal of clinical epidemiology*. 2004;57(1):4-13.
129. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2010;29(7-8):932-944.
130. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Annals of internal medicine*. 1999;130(12):995-1004.
131. Baker SG, Kramer BS. The transitive fallacy for randomized trials: if A bests B and B bests C in separate trials, is A better than C? *BMC Med Res Methodol*. 2002;2:13.
132. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *Journal of the American Statistical Association*. 2006;101(474):12.
133. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC medicine*. 2013;11:159.
134. Veroniki AA, Vasiliadis HS, Higgins JP, Salanti G. Evaluation of inconsistency in networks of interventions. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):332-345.
135. Higgins JP, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Research synthesis methods*. 2012;3(2):98-110.
136. Zhao J, van Valkenhoef G, de Brock EO, Hillege H. *ADDIS: an automated way to do network meta-analysis*, University of Groningen; 2012.
137. Brooks SP, Gelman A. General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. *Journal of Computational and Graphical Statistics*. 1998;7(4):21.
138. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(2):163-171.
139. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care*. Oxford: Oxford University Press; 2011.
140. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2119-2126.
141. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093-1103.
142. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *The New England journal of medicine*. 2016;375(23):2293-2297.
143. Walley T, Haycox A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(4):343-348.

144. Chapko MK, Liu CF, Perkins M, Li YF, Fortney JC, Maciejewski ML. Equivalence of two healthcare costing methods: bottom-up and top-down. *Health Econ.* 2009;18(10):1188-1201.
145. Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(7):745-758.
146. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation.* Oxford University Press; 2011.
147. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ.* 2006;15(12):1295-1310.
148. Caro JJ, Moller J, Getsios D. Discrete event simulation: the preferred technique for health economic evaluations? *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2010;13(8):1056-1060.
149. Olariu E, Cadwell KK, Hancock E, Trueman D, Chevrou-Severac H. Current recommendations on the estimation of transition probabilities in Markov cohort models for use in health care decision-making: a targeted literature review. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:537-546.
150. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(2):131-148.
151. Karnon J, Haji Ali Afzali H. When to use discrete event simulation (DES) for the economic evaluation of health technologies? A review and critique of the costs and benefits of DES. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(6):547-558.
152. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2012;15(6):812-820.
153. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.* 1998;13(4):397-409.
154. Elbasha EH, Chhatwal J. Myths and Misconceptions of Within-Cycle Correction: A Guide for Modelers and Decision Makers. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(1):13-22.
155. Naimark DM, Bott M, Krahn M. The half-cycle correction explained: two alternative pedagogical approaches. *Med Decis Making.* 2008;28(5):706-712.
156. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making.* 1993;13(4):322-338.
157. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making.* 2012;32(5):722-732.
158. Claxton K, Sculpher M, McCabe C, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ.* 2005;14(4):339-347.
159. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ.* 2001;10(8):779-787.
160. Fenwick E, Byford S. A guide to cost-effectiveness acceptability curves. *Br J Psychiatry.* 2005;187:106-108.

161. Jain R, Grabner M, Onukwugha E. Sensitivity analysis in cost-effectiveness studies: from guidelines to practice. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(4):297-314.
162. Thorn J, Coast J, Andronis L. Interpretation of the Expected Value of Perfect Information and Research Recommendations: A Systematic Review and Empirical Investigation. *Med Decis Making*. 2016;36(3):285-295.
163. Felli JC, Hazen GB. Sensitivity analysis and the expected value of perfect information. *Med Decis Making*. 1998;18(1):95-109.
164. Claxton KP, Sculpher MJ. Using value of information analysis to prioritise health research: some lessons from recent UK experience. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(11):1055-1068.
165. Maffezzoni F, Formenti AM, Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2016;17(12):1631-1642.
166. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Annals of internal medicine*. 2015;162(11):777-784.
167. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996;17(1):1-12.
168. Sobieraj DM, Cappelleri JC, Baker WL, Phung OJ, White CM, Coleman CI. Methods used to conduct and report Bayesian mixed treatment comparisons published in the medical literature: a systematic review. *BMJ open*. 2013;3(7).
169. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(4):429-437.
170. van Valkenhoef G TT, Zwinkels T, de Brock B, Hillege H. ADDIS: a decision support system for evidence-based medicine. *Decis Support Syst*. 2013;55:459-475.
171. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2002;56(1):65-71.
172. Andersen M, Hansen TB, Bollerslev J, Bjerre P, Schroder HD, Hagen C. Effect of 4 weeks of octreotide treatment on prolactin, thyroid stimulating hormone and thyroid hormones in acromegalic patients. A double blind placebo-controlled cross-over study. *Journal of endocrinological investigation*. 1995;18(11):840-846.
173. Andries M, Glinborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2008;68(3):473-480.
174. Ghigo E, Biller BM, Colao A, et al. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and

- medical therapy. *Journal of endocrinological investigation*. 2009;32(11):924-933.
175. Halse J, Harris AG, Kvistborg A, et al. A randomized study of SMS 201-995 versus bromocriptine treatment in acromegaly: clinical and biochemical effects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;70(5):1254-1261.
  176. Hansen TB, Gram J, Bjerre P, Hagen C, Bollerslev J. Body composition in active acromegaly during treatment with octreotide: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Clinical endocrinology*. 1994;41(3):323-329.
  177. Jenkins PJ, Akker S, Chew SL, Besser GM, Monson JP, Grossman AB. Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. *Clinical endocrinology*. 2000;53(6):719-724.
  178. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naive patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):4003-4014.
  179. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(1):61-67.
  180. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(8):4465-4473.
  181. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PloS one*. 2012;7(5):e36411.
  182. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(5):1743-1747.
  183. Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary*. 2010;13(1):60-67.
  184. Nunes VS, Correa JM, Puga ME, Silva EM, Boguszewski CL. Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. *Pituitary*. 2015;18(4):500-508.
  185. Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, et al. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(4):e61523.
  186. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1327-1335.
  187. Zhang L, Wu X, Yan Y, Qian J, Lu Y, Luo C. Preoperative somatostatin analogs treatment in acromegalic patients with macroadenomas. A meta-analysis. *Brain & development*. 2015;37(2):181-190.



188. Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, et al. The German ACROSTUDY: past and present. *European journal of endocrinology*. 2009;161 Suppl 1:S3-S10.
189. Bernabeu I, Pico A, Venegas E, et al. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary*. 2016;19(2):127-137.
190. Chanson P, Brue T, Delemer B, et al. Pegvisomant treatment in patients with acromegaly in clinical practice: The French ACROSTUDY. *Annales d'endocrinologie*. 2015;76(6):664-670.
191. Kasuki L, Machado EO, Ogino LL, et al. Experience with pegvisomant treatment in acromegaly in a single Brazilian tertiary reference center: efficacy, safety and predictors of response. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2016;60(5):479-485.
192. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(6):2781-2789.
193. Petersenn S, Bollerslev J, Arafat AM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of pasireotide LAR in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, open-label, phase I study. *Journal of clinical pharmacology*. 2014;54(11):1308-1317.
194. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(5):1589-1597.
195. Grottoli S, Maffei P, Bogazzi F, et al. ACROSTUDY: the Italian experience. *Endocrine*. 2015;48(1):334-341.
196. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2010;1(2):100-107.
197. Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2018;21(7):874-880.
198. de Lusignan S, Crawford L, Munro N. Creating and using real-world evidence to answer questions about clinical effectiveness. *J Innov Health Inform*. 2015;22(3):368-373.
199. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1033-1039.
200. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-2012.
201. Brue T. ACROSTUDY: Status Update on 469 Patients. *Horm Res*. 2009;71 Suppl 1:34-38.
202. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *European journal of endocrinology*. 2009;161 Suppl 1:S19-24.

203. Tritos NA, Chanson P, Jimenez C, et al. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. *European journal of endocrinology*. 2017;176(2):213-220.
204. Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *European journal of endocrinology*. 2018;178(4):321-329.
205. Buchfelder M, Weigel D, Droste M, et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *European journal of endocrinology*. 2009;161(1):27-35.
206. Berg C, Petersenn S, Lahner H, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3648-3656.
207. Urbani C, Sardella C, Calevro A, et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *European journal of endocrinology*. 2013;169(1):99-108.
208. Bianchi A, Valentini F, Iuorio R, et al. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: a retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32:40.
209. Cannavo S, Bogazzi F, Colao A, et al. Does pegvisomant treatment expertise improve control of resistant acromegaly? The Italian ACROSTUDY experience. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(10):1099-1109.
210. Auriemma RS, Grasso LF, Galdiero M, et al. Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine*. 2017;55(3):872-884.
211. Chiloiro S, Mazziotti G, Giampietro A, et al. Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2018.
212. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):E251-259.
213. Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escola C, et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *European journal of endocrinology*. 2009;160(4):535-542.
214. Sesmilo G, Resmini E, Bernabeu I, et al. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. *Clinical endocrinology*. 2014;81(6):883-890.
215. Puig-Domingo M, Soto A, Venegas E, et al. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. *Endocrinologia y nutricion*

- : *organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2016;63(8):397-408.
216. Ramos-Levi AM, Bernabeu I, Alvarez-Escola C, et al. Long-term treatment with pegvisomant for acromegaly: a 10-year experience. *Clinical endocrinology*. 2016;84(4):540-550.
  217. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *European journal of endocrinology*. 2015;173(5):693-702.
  218. Basavilbaso NG, Guitelman M, Nagelberg A, et al. Experience from the Argentine Pegvisomant Observational Study: preliminary data. *Front Horm Res*. 2010;38:42-49.
  219. Madsen M, Fisker S, Feldt-Rasmussen U, et al. Circulating levels of pegvisomant and endogenous growth hormone during prolonged pegvisomant therapy in patients with acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2014;80(1):92-100.
  220. Haliloglu O, Kuruoglu E, Ozkaya HM, et al. Multidisciplinary Approach for Acromegaly: A Single Tertiary Center's Experience. *World Neurosurg*. 2016;88:270-276.
  221. Karapanou O, Tzanela M, Christoforaki M, et al. Therapeutic trends and outcome of acromegaly: a single center experience over a 40-year period. *Hormones (Athens)*. 2016;15(3):368-376.
  222. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *European journal of endocrinology*. 2007;156(1):75-82.
  223. Strasburger CJ, Buchfelder M, Droste M, et al. Experience from the German pegvisomant observational study. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:70-73.
  224. Ferreri LA, R. S.; Grasso, L. F. S.; Pivonello, R.; Colao, A. Efficacy and tolerability of treatment with pegvisomant in acromegaly: an overview of literature. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2015;3(1):12.
  225. Paisley AN, Trainer P, Drake W. Pegvisomant: a novel pharmacotherapy for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Biol Ther*. 2004;4(3):421-425.
  226. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(2):210-221.
  227. Rousseau MJE, J. C. Key statistical assumptions and methods in one arm meta-analyses with binary endpoints and low event rates, including a real-life example in the area of endoscopic colonic stenting. *Cogent Medicine*. 2017;4(1):7.
  228. Boguszewski CL, Ayuk J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *European journal of endocrinology*. 2016;175(4):R147-156.
  229. Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(1):33-39.
  230. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in health : the journal of the*

- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(2):231-250.
231. Gomersall JS, Jadotte YT, Xue Y, Lockwood S, Riddle D, Preda A. Conducting systematic reviews of economic evaluations. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):170-178.
  232. Salinas EG, Idrovo J, Rivas R, Zapata L. Economic evaluation of long term somatostatin analogs in the treatment of acromegaly in Mexico. *Value in Health*. 2008;11(3):A227-A227.
  233. Valentim J, Passos V, Mataveli F, Calabro A. Cost-effectiveness analysis of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly in Brazil. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2008;52(9):1452-1460.
  234. Biermasz NR, Roelfsema F, Pereira AM, Romijn JA. Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2009;9(3):223-234.
  235. Alfonso R, Izquierdo C, Diaz-Sotelo OD, Maestre K, Zarate JP. Cost-Effectiveness of Somastatin Analogues for the Treatment of Acromegaly in Colombia. *Value in Health*. 2010;13(3):A59-A59.
  236. Fujii RK, Mould JF, Fernandes RA, Furlan F, Manfrin DF. Economic Evaluation of Pegvisomant for Active Acromegaly Patients Who Failed Available Therapies in Brazil - Public Health Care System Perspective. *Value in Health*. 2012;15(4):A105-A105.
  237. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. *J Neurosurg*. 2012;117(3):522-538.
  238. Marty R, Roze S, Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK. *Med Devices (Auckl)*. 2012;5:39-44.
  239. Duan L, Huang M, Yan H, Zhang Y, Gu F. Cost-effectiveness analysis of two therapeutic schemes in the treatment of acromegaly: a retrospective study of 168 cases. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(7):717-723.
  240. Souza CR, Ferreira CN, Ribeiro AP, Musolino NRC. Economic evaluation of pegvisomanto for the treatment of patients with acromegaly with an inadequate response to a maximal dose of octreotide (alone or combined) in the context of the Unified Health System. *Brazilian Journal of Health Economics*. 2014;6(2):8.
  241. Hahl J, Kuiki S, Miettinen T, Snicker R. Cost-Effectiveness of Pasireotide Long-Acting in a Treatment of Acromegaly in Finland. Economic Evaluation Based on Finnish Auria Biobank Data on Health Care Resource Utilization. *Value in Health*. 2015;18(7):A609-A609.
  242. Margusino-Framinan L, Pertega-Diaz S, Pena-Bello L, et al. Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome. *European journal of internal medicine*. 2015;26(9):736-741.
  243. Kimmell KT, Weil RJ, Marko NF. Multi-modal management of acromegaly: a value perspective. *Pituitary*. 2015;18(5):658-665.
  244. Carlqvist P, Wilen-Koort A. A Cost-Effectiveness Analysis of Pasireotide Long-Acting Compared to Continued Use of a First-Line Somatostatin



- Antagonist for the Treatment of Acromegaly in Sweden. *Value in Health*. 2016;19(7):A591-A591.
245. Xuan J, Zhang Z, Wang Y, Mao Z, Lu YJ, Wang R. Cost-Effectiveness Analysis of Octreotide Lar Versus Lanreotide Sr for the Treatment of Patients with Active Acromegaly in China. *Value in Health*. 2016;19(3):A248-A248.
  246. Peral C, Cordido F, Gimeno V, Sanchez-Cenizo L, Mir N, Parrondo J. Cost-Effectiveness Analysis of Second-Line Pharmacological Treatments of Acromegaly in Spain. *Value in Health*. 2017;20(9):A557-A558.
  247. Brasil, Ministério da Saúde, Saúde. SdAa. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Acromegalia  
*Portaria no 471, de 24 de junho de 2002*.
  248. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(8):2957-2968.
  249. Adelman DT, Burgess A, Davies PR. Evaluation of long-acting somatostatin analog injection devices by nurses: a quantitative study. *Med Devices (Auckl)*. 2012;5:103-109.
  250. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:97-126.
  251. Couldwell WT, Cannon-Albright L. A heritable predisposition to pituitary tumors. *Pituitary*. 2010;13(2):130-137.
  252. Bates PR, Carson MN, Trainer PJ, Wass JA, Group UKNARS. Wide variation in surgical outcomes for acromegaly in the UK. *Clinical endocrinology*. 2008;68(1):136-142.
  253. Lesen E, Granfeldt D, Houchard A, et al. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *European journal of endocrinology*. 2017;176(2):203-212.
  254. Mennini FS, Viti R, Bini C, Marcellusi A, Palazzo F. Economic burden of disease of uncontrolled acromegalic patients: the acromegaly Italian collaborative study group. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2018.
  255. Leonart LP, Borba HHL, Ferreira VL, Riveros BS, Pontarolo R. Cost-effectiveness of acromegaly treatments: a systematic review. *Pituitary*. 2018;21(6):642-652.
  256. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, Force I-SMGRPT. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Med Decis Making*. 2012;32(5):667-677.
  257. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making*. 2012;32(5):733-743.
  258. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, et al. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. *Med Decis Making*. 2012;32(5):678-689.
  259. IBGE. Brazilian life table. 2017; <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=o-que-e>. Accessed 05/22/2019.
  260. IBGE. 2016 Brazil gross domestic product per capita. 2019.

261. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2):192-198.
262. Didoni G, Grottol S, Gasco V, et al. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. *Journal of endocrinological investigation*. 2004;27(11):1034-1039.
263. OECD. "Purchasing power parities (PPP)" (indicator). 2019.
264. Istat. Istituto Nazionale di Statistica - Itália - Índice de preços ao consumidor. 2019.
265. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clinical endocrinology*. 2009;71(4):549-557.
266. Strong M, Oakley JE, Brennan A. Estimating multiparameter partial expected value of perfect information from a probabilistic sensitivity analysis sample: a nonparametric regression approach. *Med Decis Making*. 2014;34(3):311-326.
267. Soares PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2017;33(4):e00040717.
268. Adalsteinsson E, Toumi M. Benefits of probabilistic sensitivity analysis - a review of NICE decisions. *J Mark Access Health Policy*. 2013;1.
269. Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD. Evaluating and Valuing Drugs for Rare Conditions: No Easy Answers. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2018;21(5):547-552.
270. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100-108.
271. Pless J. The history of somatostatin analogs. *Journal of endocrinological investigation*. 2005;28(11 Suppl International):1-4.
272. Peral C, Cordido F, Gimeno-Ballester V, et al. Cost-effectiveness analysis of second-line pharmacological treatment of acromegaly in Spain. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2019:1-10.
273. Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(6):3337-3341.
274. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2001;10(7):621-635.

## APÊNDICE

### Apêndice I – Estratégias de busca

#### Estratégia de busca para a revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Medline	<p>#1 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#2 Acromegaly OR Acromegaly [MeSH Terms]</p> <p>#3 octreotide [TIAB] OR lanreotide [TIAB] OR pasireotide [TIAB] OR pegvisomant [TIAB] OR cabergoline [TIAB] OR "octreotide long-acting repeatable" [TIAB] OR "octreotide LAR" [TIAB] OR "lanreotide autogel" [TIAB] OR "lanreotide SR" [TIAB] OR "pasireotide LAR" [TIAB] OR octreolin [TIAB] OR somatuline [TIAB] OR sandostatin [TIAB] OR somavert [TIAB] OR signifor [TIAB] OR SOM230 [TIAB] OR "SMS 201-995" [TIAB] OR "BIM 23014" [TIAB] OR B2036-PEG [TIAB]</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
Scopus	<p>#1 ( TITLE-ABS-KEY ( clinical ) AND TITLE-ABS-KEY ( trial ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Randomized Controlled Trial" ) OR TITLE-ABS-KEY ( random* ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Random Allocation" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "therapeutic use" ) )</p> <p>#2 TITLE-ABS-KEY ( "acromegaly" )</p> <p>#3 TITLE-ABS-KEY ( octreotide OR lanreotide OR pasireotide OR pegvisomant OR cabergoline OR "octreotide long-acting repeatable" OR "octreotide LAR" OR "lanreotide autogel" OR "lanreotide SR" OR "pasireotide LAR" OR octreolin OR somatuline OR sandostatin OR somavert OR signifor OR som230 OR "SMS 201-995" OR "BIM 23014" OR b2036-peg )</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
Web of Science	<p>#1 TS=(clinical AND (trial OR "Randomized Controlled" Trial OR random* OR Random Allocation))</p> <p>#2 TS=("acromegaly")</p>

	<p>#3 TS=(octreotide OR lanreotide OR pasireotide OR pegvisomant OR cabergoline OR "octreotide long-acting repeatable" OR "octreotide LAR" OR "lanreotide autogel" OR "lanreotide SR" OR "pasireotide LAR" OR octreolin OR somatuline OR sandostatin OR somavert OR signifor OR som230 OR "SMS 201-995" OR "BIM 23014" OR B2036-PEG)</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
Scielo	<p>(acromegaly) AND (octreotide OR lanreotide OR pasireotide OR pegvisomant OR cabergoline OR "octreotide long-acting repeatable" OR "octreotide LAR" OR "lanreotide autogel" OR "lanreotide SR" OR "pasireotide LAR" OR octreolin OR somatuline OR sandostatin OR somavert OR signifor OR SOM230 OR "SMS 201-995" OR "BIM 23014" OR B2036-PEG)</p>

### Estratégia de busca para a revisão sistemática de estudos observacionais

Medline	<p>#1 acromegaly [TIAB] OR acromegaly [MeSH Terms]</p> <p>#2 pegvisomant [TIAB] OR somavert [TIAB] OR B2036-PEG [TIAB]</p> <p>#3 observational study [pt] OR observational study as topic [mh] OR case-control studies [mh] OR cohort studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR cross-sectional studies [mh] OR evaluation studies as topic [mh] OR case control [tw] OR case controlled [tw] OR case controls [tw] OR cohort [tw] OR cohorts [tw] OR follow-up [tw] OR followup [tw] OR longitudinal [tw] OR matched-pair analysis [mh] OR observational studies [tw] OR observational study [tw] OR multicenter study [pt] OR "follow-up" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "cohort" [TIAB] OR "case report" [TIAB] OR "observational cohort" [TIAB] OR "real-world effectiveness" [TIAB] OR "prospective multicentre" [TIAB] OR "prospective multicenter" [TIAB] OR "case series" [TIAB] OR retrospective [TIAB]</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
Scopus	<p>#1 TITLE-ABS-KEY (acromegaly)</p> <p>#2 TITLE-ABS-KEY (pegvisomant OR somavert OR B2036-PEG)</p> <p>#3 TITLE-ABS-KEY ("observational study") OR TITLE-ABS-KEY ("case-control") OR TITLE-ABS-KEY ("case control") OR TITLE-ABS-KEY (cohort) OR TITLE-ABS-KEY (cohorts) OR TITLE-ABS-KEY (cross-over) OR TITLE-ABS-KEY (crossover) OR TITLE-ABS-KEY (cross-sectional) OR TITLE-ABS-KEY (follow-up) OR TITLE-ABS-KEY ("follow up") OR TITLE-ABS-KEY (followup) OR TITLE-ABS-KEY ("multicentre study") OR TITLE-ABS-KEY ("multicenter study") OR TITLE-ABS-KEY ("real-world effectiveness") OR TITLE-ABS-KEY (prospective) OR TITLE-ABS-KEY</p>



	(retrospective) OR TITLE-ABS-KEY ("case series") OR TITLE-ABS-KEY (longitudinal) OR TITLE-ABS-KEY ("matched-pair analysis")  #1 AND #2 AND #3
Web of Science	#1 TS=(acromegaly)  #2 TS=(pegvisomant OR somavert OR B2036-PEG)  #3 TS=("observational study" OR "case-control" OR "case control" OR cohort OR cohorts OR cross-over OR crossover OR cross-sectional OR follow-up OR "follow up" OR followup OR "multicentre study" OR "multicenter study" OR "real-world effectiveness" OR prospective OR retrospective OR "case series" OR longitudinal OR "matched-pair analysis")  #1 AND #2 AND #3
Scielo	(acromegaly) AND (pegvisomant OR somavert OR B2036-PEG)

### **Estratégia de busca para a revisão sistemática de estudos econômicos**

Medline	Cost and Cost Analysis [MESH] OR Economics, Hospital [MESH] OR Economics, Medical [MESH] OR Economics, Nursing [MESH] OR Economics, Pharmaceutical [MESH] OR Pharmacoeconomic* [TIAB] OR Cost [TIAB] OR Economic* [TIAB] AND Acromegaly [MESH] OR Acromegaly [TIAB]
Scopus	TITLE-ABS-KEY (pharmacoeconomic*) OR TITLE-ABS-KEY (cost*) OR TITLE-ABS-KEY (economic*) AND TITLE-ABS-KEY (acromegaly)
Web of Science	TS= (pharmacoeconomic* OR cost* OR economic*) AND TS=acromegaly

## Apêndice II

### Estudos excluídos após leitura na íntegra – revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Fredstorp, 1993	Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in blood and urine as response markers during treatment of acromegaly with octreotide: A double-blind placebo-controlled study	Impossibilidade de extração de dados
Fredstorp, 1994	Inverse correlation between insulin-like growth factor binding protein-I and insulin in patients with acromegaly during treatment with the somatostatin analogue octreotide	Desfechos não relevantes
Highmam, 2012	Effective Combination Treatment with Cabergoline and Low-Dose Pegvisomant in Active Acromegaly: A Prospective Clinical Trial	Não é comparativo
Neggers, 2015	Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study	Não é comparativo
Sheppard, 2015	Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study	Não é randomizado
Atkinson, 1990	Somatostatin Analogue (SMS 201-995) in Resistant Acromegaly: a Preliminary Report	Não é comparativo
Feenstra, 2005	Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly	Impossibilidade de extração de dados
Hunter, 1999	Comparison of monthly intramuscular injections of Sandostatin LAR with multiple subcutaneous injections of octreotide in the treatment of cromegaly; effects on growth hormone and other markers of growth hormone secretion	Não é randomizado
Marzullo, 1999	Efficacy of Combined Treatment with Lanreotide and Cabergoline in Selected Therapy-Resistant Acromegalic Patients	Não é comparativo
Roelfsema, 1991	Octreotide treatment in acromegaly: a comparison between pen-treated and pump-treated patients in a cross-over study	Não é randomizado
Ronchi, 2002	Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly	Não é comparativo

Bronstein, 2016	Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study	Não é randomizado
Bronstein, 2005	Pharmacokinetic profile of lanreotide Autogel® in patients with acromegaly after four deep subcutaneous injections of 60, 90 or 120 mg every 28 days	Comparação com o mesmo princípio ativo
Chieffo, 2013	Efficacy and Safety of an Octreotide Implant in the Treatment of Patients with Acromegaly	Comparação com o mesmo princípio ativo
Ezzat, 1992	Octreotide Treatment of Acromegaly	Impossibilidade de extração de dados
Fredstorp, 1990	Short Term Treatment of Acromegaly with the Somatostatin Analog Octreotide: The First Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study on Its Effects	Impossibilidade de extração de dados
Gadelha, 2014	Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial	Comparação com o mesmo princípio ativo
Giustina, 2009	High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on conventional somatostatin analogue therapy: a randomised controlled trial	Comparação com o mesmo princípio ativo
Halal, 2004	A Utilização da Octreotida Subcutânea ou LAR Como Teste Preditivo e no Tratamento da Acromegalia	Não é comparativo
Petersenn, 2010	Pasireotide (SOM230) Demonstrates Efficacy and Safety in Patients with Acromegaly: A Randomized, Multicenter, Phase II Trial	Comparação com o mesmo princípio ativo
Petersenn, 2014	Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Pasireotide LAR in Patients With Acromegaly: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase I Study	Comparação com o mesmo princípio ativo
Trainer, 2009	A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly	Associação de medicamentos
Gadelha, 2012	A Subcutaneous Octreotide Hydrogel Implant for the Treatment of Acromegaly	Comparação com o mesmo princípio ativo
Barnard, 1986	Treatment of Resistant Acromegaly with a Long-Acting Somatostatin Analogue (SMS 201-995)	Não é comparativo
Shimatsu, 2013	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sustained-release lanreotide (lanreotide Autogel) in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism	Comparação com o mesmo princípio ativo

Wang, 1989	Comparison of the Effectiveness of 2-Hourly Versus 8- Hourly Subcutaneous Injections of a Somatostatin Analog (SMS 201-995) in the Treatment of Acromegaly	Comparação com o mesmo princípio ativo
Colao, 2008	No Greater Incidence or Worsening of Cardiac Valve Regurgitation with Somatostatin Analog Treatment of Acromegaly	Estudo observacional

### Estudos excluídos após leitura na íntegra – revisão sistemática de estudos observacionais longitudinais

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Albarel, 2013	Outcome of multimodal therapy in operated acromegalic patients, a study in 115 patients	Impossibilidade de extração de dados
Andreassen, 2007	Concentrations of the acute phase reactants high-sensitive C-reactive protein and YKL-40 and of interleukin-6 before and after treatment in patients with acromegaly and growth hormone deficiency	Impossibilidade de extração de dados
Andreassen, 2010	Cardiac effects of 3 months treatment of acromegaly evaluated by magnetic resonance imaging and B-type natriuretic peptides	Impossibilidade de extração de dados
Bex, 2007	AcroBel – the Belgian registry on acromegaly: a survey of the ‘real-life’ outcome in 418 acromegalic subjects	Impossibilidade de extração de dados
Biagetti, 2013	Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la acromegalia	Sem desfechos de interesse
Bianchi, 2009	Growth hormone receptor polymorphism and the effects of pegvisomant in acromegaly	Tipo de estudo
Broder, 2013	Treatments, complications, and healthcare utilization associated with acromegaly: a study in two large United States databases	Sem desfechos de interesse
Burton, 2013	Real-world comorbidities and treatment patterns of patients with acromegaly in two large US health plan databases	Sem desfechos de interesse
Cambuli, 2012	Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: A study of the effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia	Sem desfechos de interesse
Ceccato, 2016	Medical Treatment for Acromegaly does not Increase the Risk of Central Adrenal Insufficiency: A Long-Term Follow-Up Study	Impossibilidade de extração de dados
Droste, 2014	Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels	Sem desfechos de interesse
Luger, 2011	Lessons Learned from 15 Years of KIMS and 5 Years of ACROSTUDY	Tipo de estudo
Neggens, 2009	Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients	Tipo de estudo

Palakawong, 2012	DIABETIC KETOACIDOSIS IN ACROMEGALY: A CASE REPORT	Tipo de estudo
Sardella, 2014	The beneficial effect of acromegaly control on blood pressure values in normotensive patients	Impossibilidade de extração de dados
Sardella, 2016	DISEASE ACTIVITY AND LIFESTYLE INFLUENCE 1 COMORBIDITIES AND 2 CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY	Impossibilidade de extração de dados
Sesmilo, 2010	Twelve years of the Spanish acromegaly registry: a historical view of acromegaly management in Spain	Tipo de estudo
Sesmilo, 2012	Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA)	Sem desfechos de interesse
Drake, 2005	Disease activity in acromegaly may be assessed 6 weeks after discontinuation of pegvisomant	Tipo de estudo
Schofl, 2012	Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register	Impossibilidade de extração de dados
Muhammad, 2016	What is the efficacy of switching to weekly pegvisomant in acromegaly patients well controlled on combination therapy?	Tipo de estudo
Sievers, 2015	Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort	Sem desfechos de interesse
Sievers, 2010	Change of symptoms and perceived health in acromegalic patients on pegvisomant therapy: a retrospective cohort study within the German Pegvisomant Observational Study (GPOS)	Sem desfechos de interesse
Jonas, 2016	Evolution of Glucose Tolerance After Treatment of Acromegaly: A Study in 57 Patients	Impossibilidade de extração de dados
Muhammad, 2017	The acylated/unacylated ghrelin ratio is similar in acromegaly patients during different treatment regimens	Sem desfechos de interesse
Higham, 2009	Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly	Tipo de estudo
Van Der Lely, 2001	Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist	Tipo de estudo
Neggers, 2014	Long-Term Efficacy and Safety of Pegvisomant in Combination With Long-Acting Somatostatin Analogs in Acromegaly	Tipo de estudo
Van Rompaye, 2013	Long-term follow-up results of multimodal treatment with initial surgical approach for acromegaly in a single center	Tipo de estudo
Maione, 2016	Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades. The French Acromegaly Registry	Impossibilidade de extração de dados
Bernabeu, 2009	Pegvisomant-induced cholestatic hepatitis with jaundice in a patient with Gilbert's syndrome	Tipo de estudo
Biering, 2006	Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis	Tipo de estudo

Buyuktas, 2010	Lipodystrophy during pegvisomant therapy: a case report and review of the literature	Tipo de estudo
Moreno, 2011	Self-limited acute hepatotoxicity caused by pegvisomant	Tipo de estudo
Bernabeu, 2013	Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly	Tipo de estudo
Roemmler, 2010	Influence of pegvisomant on serum ghrelin and leptin levels in acromegalic patients	Tipo de estudo
Rochira, 2012	Clinical and radiological evidence of the recurrence of reversible pegvisomant-related lipohypertrophy at the new site of injection in two women with acromegaly: a case series	Tipo de estudo
Bernabeu, 2010	Pegvisomant-Induced Liver Injury Is Related to the UGT1A1*28 Polymorphism of Gilbert's Syndrome	Tipo de estudo

### Estudos excluídos após leitura na íntegra – revisão sistemática de estudos econômicos comparativos

Autor, ano	Título	Motivo para exclusão
Weekes, 1996	Treatment options in acromegaly - Benefits and costs	Não comparativo
Wilson, 2001	Longitudinal assessment of economic burden and clinical outcomes in acromegaly	Não comparativo
Didoni, 2004	Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy	Não comparativo
Turner, 2004	Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly	Não comparativo
Knutzen, 2006	The cost of medical care for the acromegalic patient	Tipo de estudo
Abrams, 2007	Optimization and cost management of lanreotide-Autogel therapy in acromegaly	Não comparativo
Luque-Ramirez, 2007	Cost of management of invasive growth hormone-secreting macroadenoma	Não comparativo
Valentim, 2008	Monitoring of Treatment Costs after Reimbursement Decision: Somatostatin Analogues for Acromegaly	Artigo completo disponível
Teich, 2008	Resource Use and Direct Medical Costs Associated to Acromegaly Treatment under the Brazilian Public Health Care System Perspective	Não comparativo
Alfonso, 2010	Cost-Effectiveness of Somatostatin Analogues for the Treatment of Acromegaly in Colombia	Artigo completo disponível
Burton, 2012	Health Care Resource Utilization and Costs for Acromegaly: A Retrospective Study in a Large Claims Database in the United States	Não comparativo
Lachaine, 2012	Health Care Resources Utilization and Costs Associated with the Management of Patients with Acromegaly: An Analysis Based on the Ramq Database	Não comparativo
Roset, 2012	Cost of clinical management of acromegaly in Spain	Não comparativo
Orlewska, 2013	Assessment of real-world usage of lanreotide AUTOGEL 120 in Polish acromegalic	Não comparativo

	patients - Results from the prospective 12-month phase of Lanro-Study	
Santoleri, 2013	RDD and PDD: Tools to evaluate adherence and persistence in drug utilization studies. The case of somatostatin analogs (2007-2011)	Não comparativo
Broder, 2014	Treatments, complications, and healthcare utilization associated with acromegaly: a study in two large United States databases	Não comparativo
Guerin, 2014	High Healthcare Resource Utilization and Costs Among Acromegaly Patients	Não comparativo
He, 2014	Pharmacoeconomic Evaluation Study On Preoperative Treatment Of Acromegaly With Somatostatin Analogues In Shanghai	Não comparativo
Kousoulakou, 2014	Economic Evaluation of Lanreotide Autogel in the Management of Acromegaly in Greece	Não comparativo
Premoli, 2014	Prevalence-Based Measurement of the Economic Burden of Rare Diseases: Case Review to Determine the Annual Cost of Acromegaly in Italy	Não comparativo
Tasdemir, 2014	Prevalence-Based Measurement of the Economic Burden of Rare Diseases: Case Review To Determine the Annual Cost of Acromegaly In France	Não comparativo
Chuang, 2015	Treatment Patterns and Economic Burden in Patients Treated for Acromegaly in the USA	Não comparativo
Ferreira, 2015	Acromegaly Patients with Inadequate Response to Maximum Dose Octreotide-Lar Who Progress to Treatment with Pegvisomant: Economic Evaluation and Incremental Budget Impact Analysis from the Public Perspective to Sao Paulo State	Artigo completo disponível
Liu, 2015	Economic Burden and Poor Quality of Life Associated with Acromegaly in the United States	Artigo completo disponível
Orlewska, 201	Dosage and costs of lanreotide Autogel 120 mg administered as part of routine acromegaly care in Poland - two years of data from Lanro-Study	Não comparativo
Placzek, 2015	Clinical and Economic Burden of Commercially Insured Patients with Acromegaly in the United States: A Retrospective Analysis	Não comparativo
Lesen, 2016	Cost-of-Illness of Acromegaly in Sweden - a Register-Linkage Population-Based Study	Não comparativo
Sliwczynski, 2016	Real-World Comorbidities, Treatment Pattern and Cost of Patients with Acromegaly in Poland Based on Retrospective Analysis of Administrative Claims Data	Não comparativo
Zhang, 2016	Budget impact of pasireotide LAR for the treatment of acromegaly, a rare endocrine disorder	Não comparativo
Elbaum, 2017	One-Center Analysis of Cost Associated with Acromegaly Management in Poland	Não comparativo
Lesen, 2017	Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study	Não comparativo
Liu, 2018	Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly	Não comparativo



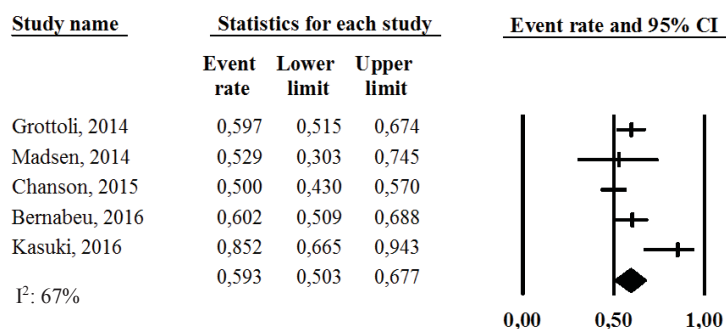
Mennini, 2018	Economic burden of disease of uncontrolled acromegalic patients: the acromegaly Italian collaborative study group	Não comparativo
Chanson, 1997	Predicting the effects of long-term medical treatment in acromegaly. At what cost? For what benefits?	Não comparativo
Li, 2000	Treatment of Chinese acromegaly with a combination of bromocriptine and octreotide	Não comparativo
Colao, 2006	First-line therapy of acromegaly: A statement of the ALICE (Acromegaly primary medical treatment Learning and Improvement with Continuous Medical Education) Study Group	Não comparativo
Stephens, 2009	Assessing the Burden of Acromegaly: A Review of Health-Related Quality of Life and Economics	Não comparativo
Randall, 2010	Cost of evaluation of patients with pituitary incidentaloma	Não comparativo
Ben-Shlomo, 2011	Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control	Não comparativo
Koury, 2013	Rapid Economic Evaluation Review for Rare Diseases Treatments - the Case of Pegvisomant for Acromegaly	Não comparativo
Sowinski, 2013	Pharmacoeconomic aspects of the treatment of pituitary gland tumours	Não comparativo
Asemota, 2017	Comparison of complications, trends, and costs in endoscopic vs microscopic pituitary surgery: Analysis from a US health claims database	Não comparativo



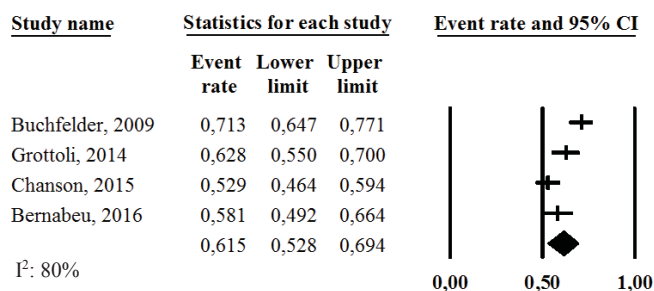
## Apêndice III

### Análises de sensibilidade - meta-análises de estudos observacionais

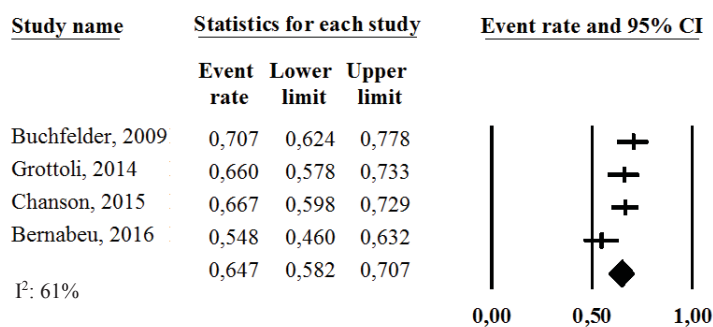
#### Controle de IGF-1 (1 ano)



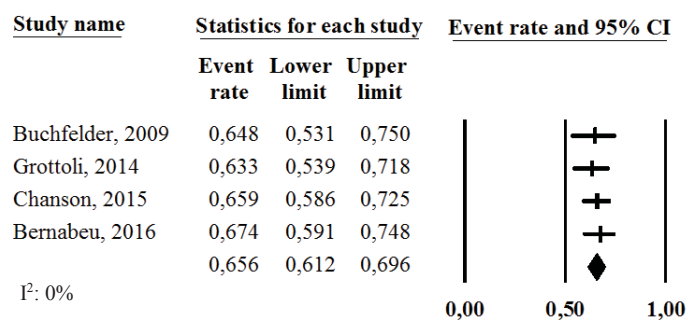
#### Controle de IGF-1 (2 anos)



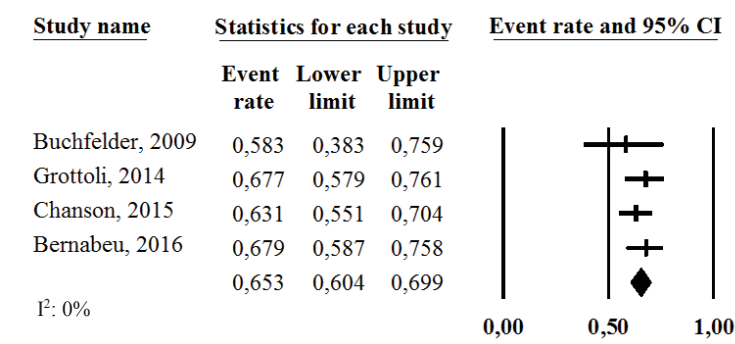
#### Controle de IGF-1 (3 anos)



#### Controle de IGF-1 (4 anos)



Controle de IGF-1 (5 anos)



## Apêndice IV

### Custos dos medicamentos para análises de cenário

Parâmetro	Custos (R\$)	Distribuição	Referência
<i>Custos dos medicamentos (unidade) – doses baixa e alta</i>			
Lanreotida autogel 60 mg	2.362,83 (23,63)	Gama	BPS, 2019
Lanreotida autogel 120 mg	2.368,51 (23,69)	Gama	BPS, 2019
Octreotida LAR 10 mg	2.481,21 (25,56)	Gama	BPS, 2019
Octreotida LAR 30 mg	5.167,84 (50,13)	Gama	BPS, 2019
Pasireotida 20 mg	3.309,03 (33,09)	Gama	CMED, 2019
Pasireotida 60 mg	9.676,61 (96,77)	Gama	CMED, 2019
Pegvisomanto 10 mg	202,53 (2,03)	Gama	CMED, 2019
Pegvisomanto 20 mg	405,06 (4,05)	Gama	CMED, 2019
<i>Custos dos medicamentos (unidade) – ICMS 0%</i>			
Lanreotida autogel 40 mg	1.961,15 (19,61)	Gama	CMED, 2019
Octreotida LAR 20 mg	3.812,04 (38,12)	Gama	CMED, 2019
Pasireotida 40 mg	5.355,60 (53,56)	Gama	CMED, 2019
Pegvisomanto 15 mg	252,15 (2,52)	Gama	CMED, 2019

## Apêndice V

Gráficos do valor esperado da informação perfeita populacional para diferentes limiares de custo-efetividade.

